

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

N° 446

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ANATOLE SLIOSBERG

Né à Pétrograd, le 26 Mai 1905

Travail de la Clinique de la Tuberculose (Professeur LÉON BERNARD)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

PROTÉINES DU SÉRUM

AU COURS DE LA

Tuberculose Pulmonaire Chronique

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1930

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ANNÉE 1930

THESE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ANATOLE SLIOSBERG

Né à Pétrograd, le 16 Mai 1905

Travail de la Clinique de la Tuberculose (Professeur LÉON BERNARD)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

PROTÉINES DU SÉRUM

AU COURS DE LA

Tuberculose Pulmonaire Chronique

Président : M. LÉON BERNARD, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1930

LE DOYEN. M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expériment ^l .	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	N...
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
Clinique urologique.	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
AUBERTIN.	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
BINET.	Physiologie.	LEROUX.	Anatomie pathologique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
CADENAT.	Pathologie chirurgicale.	MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.	MILLOT.	Histologie.
CHABROL.	Pathologie médicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MOREAU.	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.	Physique.	MOURE.	Pathologie chirurgicale.
DONZELOT.	Pathologie médicale.	MULON.	Histologie.
ÉCALLE.	Obstétrique.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
FEY.	Urologie.	OLIVIER.	Anatomie.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.	PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
GASTINEL.	Bactériologie.	PORTES.	Obstétrique.
GATELLIER.	Pathologie chirurgicale.	QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.	Histologie.	RICHET.	Physiologie.
HARVIER.	Pathologie médicale.	SÉZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
HOVELACQUE.	Anatomie.	VALLERY-RADOT (Pasteur).	Pathologie médicale.
HUTINEL.	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
JOANNON.	Hygiène.	VELTER.	Ophthalmologie.
JOYEUX.	Parasitologie.	VERNE.	Histologie.
		VIGNES.	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.	RETTERER.	Histologie.
LEQUEUX.	Obstétrique.	ZIMMERN.	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL. . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES SŒURS ET BELLES-SŒURS

A MES FRÈRES ET BEAU-FRÈRE

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

A LA FACULTÉ DE PARIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Témoignage de dévouement et de
respectueuse affection.*

A MES MAÎTRES

Stage

- M. LE PROFESSEUR ACHARD (1923).
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALGLAVE (1924).
- M. LE DOCTEUR BABONNEIX (1924).
- M. LE DOCTEUR BAUMGARTNER (1925).
- M. LE PROFESSEUR ROGER (1925).
- M. LE DOCTEUR SAINTON (1925).

Externat

- M. LE PROFESSEUR LEGUEU (1926).
- M. LE DOCTEUR B. WEILL-HALLÉ (1926 et 1929).
- M. LE DOCTEUR HUDELO (1927).
- M. LE DOCTEUR CL. VINCENT (1928).
- M. LE PROFESSEUR L. BERNARD (1929-1930).

A M. LE DOCTEUR H.-R. OLIVIER

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ

Dont l'enseignement bienveillant a permis l'exécution de ce travail.

Témoignage de reconnaissance et d'affectueux dévouement.

A MM. LES DOCTEURS

H. BONNET, GÉRARD, MARCHANT, M. LAMY,

JULIEN MARIE, L. PÉLISSIER

I. Introduction

Au cours de la tuberculose pulmonaire interviennent d'importantes modifications de la fonction hémorespiratoire qui retentissent sur l'équilibre physico-chimique du sérum et en font varier les différents facteurs.

C'est ainsi que la réserve alcaline et le CO_2 alvéolaire, qui lui est intimement lié, subissent d'appréciables variations; il en est de même de l'indice réfractométrique du sérum et de la sédimentation globulaire. Enfin, des études récentes ont fixé l'attention sur l'altération du rapport des différentes fractions des albumines sériques entre-elles.

Théoriquement, ces recherches doivent donner des résultats comparables ; on peut, en effet, les considérer comme les expressions différentes d'un même processus, tendant à sauvegarder l'équilibre physico-chimique du milieu intérieur.

En effet, si cette proposition est évidente pour la réserve alcaline et le CO_2 alvéolaire, qui justement mesurent l'effort de l'organisme pour maintenir normal le pH du sang et des tissus, elle est également vraie en ce qui concerné la constitution chimique des albumines sériques et la sédimentation des hématies.

On sait que les albumines sériques jouent à l'instar des carbonate, le rôle de tampons ; ce sont des ampholytes qui alternativement compensent, selon les besoins, les tendances vers l'alcalinité ou l'acidose du milieu intérieur ; il est logique de penser qu'un mécanisme différent peut être mis en jeu ; celui qui consiste à modifier l'équilibre institué entre les différentes fractions des albumines sériques, augmentation ou diminution relative de la proportion des globulines, de point isoélectrique élevé, de telle façon que par rapport au milieu intérieur, le tampon-protéine devienne alcaline ou acide et se charge en acide ou en base.

Les albumines globulaires jouent un rôle analogue ; dans le même but, elles se chargent en chlore, subissent d'importantes modifications dans les états physico-chimiques, lesquelles (Rossier) (68) conditionnent leur vitesse de sédimentation. C'est ainsi que Wallich a pu vérifier expérimentalement les rapports qui unissent la vitesse de sédimentation des globules et la hauteur du point isoélectrique résultant total dans l'échelle des pH du plasma correspondant (81).

Pratiquement, dans la tuberculose pulmonaire, CO_2 alvéolaire réserve alcaline, vitesse de sédimentation des hématies varient parallèlement.

Le Professeur Léon Bernard, MM. Léon Binet et H.-R. Olivier (10) (58) ont établi que la tension du CO_2 alvéolaire n'est pas liée à l'étendue des lésions, mais dépend davantage de leur nature et de l'intensité du processus évolutif ; dans les formes ulcéro-caséeuses, communes, discrètes, en période de calme évolutif, d'apyrexie et de santé relative, la tension du CO_2 artériel est normale :

elle est franchement abaissée dans les formes graves, et ce, d'autant plus que l'état général des malades est plus sérieusement touché.

Au cours des poussées évolutives, dès leur début, la tension du CO_2 s'abaisse et reste au-dessous de la normale pendant toute la durée de l'épisode évolutif; si ce dernier se termine sans laisser après lui d'aggravation notable et des lésions et de l'état général, la tension de CO_2 alvéolaire se relève pour atteindre son niveau antérieur; elle continue à décroître dans le cas contraire et d'autant plus que le pronostic devient sévère.

Dans la tuberculose pulmonaire fibreuse, la tension du CO_2 alvéolaire est élevée pour atteindre son maximum dans les formes diffuses avec emphysème et asthme; des valeurs intermédiaires, supérieures à celles que l'on observe dans les formes ulcéro-caséuses, inférieures à celles des tuberculoses fibreuses, caractérisent les tuberculoses pulmonaires ulcéro-fibreuses (58).

Pour Dautrebande et Davies (21), la réserve alcaline est normale chez les tuberculeux porteurs de lésions localisées; par contre, dans les lésions chroniques étendues, la réserve alcaline s'élève de 9 % en moyenne. Pour Cordier et Delore (18) : dans les lésions peu étendues, la RA est normale; dans les lésions ulcéro ou fibro-caséuses évolutives, la RA est augmentée; elle est abaissée chez les sujets très gravement atteints.

H.-R. Olivier (58) rapporte des résultats analogues et constate que les modifications de la RA sont loin de présenter un parallélisme aussi accentué avec l'état clinique que les variations du CO_2 alvéolaire, et mais cependant moins éloignés que ceux des auteurs précités.

Or, CO_2 alvéolaire et RA sont intimement liés par un rapport constant. D'où viennent les divergences observées ? C'est que sous son apparente rigueur, la RA ne représente pas, par suite d'erreurs inhérentes aux techniques, et peut-être du fait qu'on ne s'adresse qu'à un sang veineux partiel, une image aussi fidèle de l'équilibre acide-base du milieu intérieur, que ne le fait le CO_2 alvéolaire, facteur se rapportant au sang artériel.

Et si nous insistons sur ces faits, c'est que nous retrouverons dans l'étude qui va suivre des analogies.

L'opinion générale est que la vitesse de sédimentation a une valeur pronostique incontestable dans la tuberculose pulmonaire et Salomon et Valtis (70), étudiant cette réaction dans le service du professeur Léon Bernard, classent leurs résultats de la façon suivante :

Aux formes ulcéro-caséuses évolutives appartient une sédimentation très accélérée; aux formes à évolution lente, à tendances fibreuses peu intoxicantes, correspond une sédimentation beaucoup moins rapide; enfin, les temps oscillent avec l'état général et l'évolution des lésions; en particulier, au cours du pneumothorax artificiel la réaction de sédimentation donne des indications précieuses, car son ralentissement traduit le bon effet de la cure, alors que son accélération doit inciter à rechercher soit une complication, soit de nouvelles lésions. C'est en se basant sur ces faits, ainsi que sur les analogies théoriques développées au début de cet article, que nous avons étudié l'état des protéines sériques au cours de la tuberculose pulmonaire. Nous avons essayé de classer les résultats obtenus par les auteurs qui nous ont précédé et par nous-mêmes, de la même façon qu'on peut le faire

avec le CO_2 alvéolaire et, quoique moins parfaitement, avec la vitesse de sédimentation, alors qu'en général on échoue lorsqu'on étudie la réserve alcaline.

La variabilité même de la tuberculose pulmonaire avec ses alternatives de poussées évolutives et de périodes d'accalmies, la diversité de ses formes chimiques, semblait indiquer que l'étude de la protéinémie serait particulièrement fertile dans ce domaine, et la possibilité de déductions pronostiques éventuelles rehaussait encore pour nous l'intérêt de la question.

II. Historique

Le premier travail paru sur les modifications chimiques du sang dans la tuberculose est celui d'Andral et Gavarret intitulé : « Recherches sur les modifications des proportions de quelques principes du sang au cours des maladies » et paru en 1840. Dans ce travail, les auteurs étudient les modifications de la fibrine, des globules, des matériaux solides et de l'eau, successivement dans différentes affections, dont la tuberculose, et trouvent une augmentation notable du taux de la fibrine au cours de cette dernière maladie; ces recherches ont été exécutées en employant une technique rudimentaire : le battage du sang de la saignée et la double pesée; nous avons tenu néanmoins à citer ce travail, car il semble bien que ce fut Andral qui ait attiré le premier l'attention sur le retentissement purement chimique de divers processus morbides.

Depuis cette époque et jusqu'à nos jours nous n'avons pu trouver aucune autre indication bibliographique sur la question qui nous intéresse; en effet, la revue générale de M. Halbron (38) : *Le sang dans la tuberculose*, publiée en 1903 signale en matière de modifications chimiques des protéines du sang seulement le travail d'Andral et

Gavarret déjà cité. Ce n'est qu'en 1920 qu'Alder, le premier, fait une étude systématique de la protéinémie et du quotient albumineux du sérum dans la tuberculose pulmonaire, suivi bientôt dans cette voie par de nombreux auteurs : Nast (57), Frisch (28), Peters (61), Pestschacher (60), Mensi (52), Cieszunski (17), Durand (95), et d'autres encore. Starlinger, dans deux publications successives : « Etude critique des méthodes de dosage des protéines du sang » (75) et « du taux des protéines circulantes au cours des états pathologiques » (76), entreprend l'étude des protéines du sérum chez l'homme normal et dans différentes affections, notamment dans la tuberculose; il fait le procès des techniques employées jusqu'ici et des résultats qu'elles fournissent et apporte une contribution personnelle à la question. Oudendal (59), Hantschmann et Steube (40), Scheurlin (72), pour ne citer que ceux-là, étudient comparativement la sédimentation des globules et la protéinémie des tuberculeux.

En France, pendant ce temps, la littérature est à peu près muette sur la question, malgré l'intérêt croissant qu'acquiert l'étude de la protéinémie au cours d'affections autres que la tuberculose; seule, en effet, une étude comparative de Wonsovicz (83) de l'indice de réfraction du sérum et de la sédimentation des hématies a trait au sérum des tuberculeux (1928). Ce n'est qu'en 1929, que le professeur Achard et ses élèves Bariety et Codounis (4) font, les premiers, une étude sur les modifications de l'équilibre protéique au cours de cette affection; quelques mois plus tard paraît un travail de MM. Gourmont, Gardère et Badinand (19), puis un autre de MM. Dufourt (de Lyon), Robert et Moreau (23).

En ce qui concerne les recherches expérimentales, nous ne connaissons jusqu'ici qu'un travail de Gräwitz (32) cité par Alder (6) et la partie de la publication de MM. Gourmont, Gardère et Badinand, qui concerne cet aspect de la question.

III. Rappel physiologique

Les protéines du sérum sont des corps d'une structure très complexe, dont on ne connaît que très imparfaitement la constitution chimique; aussi est-il impossible de leur donner une définition exacte et absolue. Nous ne savons même pas si ces corps possèdent dans l'organisme les mêmes propriétés chimiques et physiques que ceux que nous pouvons leur attribuer *in vitro*, et si les divisions généralement adoptées correspondent à la réalité. Cependant il existe des faits qui permettent de supposer que la matière albuminoïde du sérum n'est pas indivise, mais qu'au contraire elle est constituée de deux grands groupes distincts : certains sels permettent en effet de les isoler, suivant le degré de saturation de la solution saline. Ainsi, le sulfate d'ammonium en solution demi-saturée précipite une partie seulement de l'albumine totale du sérum, l'autre restant en solution, tandis que le même sel en saturation totale précipite la deuxième fraction protéinique; par convention, on nomme globuline la protéine qui précipite par le sulfate d'ammonium à demi-saturation et sérine le corps qui précipite par le même sel à saturation totale. Cette division se justifie d'autre part par l'étude du point iso-électrique qui est différent pour les deux groupes signalés : au voisinage de

5,4 pour les globulines (Rohna et Michaelis, Govaerts, Coulter cités par R. Wallich (81), il est de 4,7 pour la sérine (Michaelis, Davidson, Kugelmass, cités par le même auteur). Enfin, les variations physiologiques et pathologiques très étendues et dissemblables des deux fractions protéiniques affirment encore l'opportunité de cette division.

Les deux protéines ainsi définies, quelle en est l'origine ? Quelques faits isolés peuvent donner sur cette question encore obscure quelques vagues éclaircissements; ainsi, on sait depuis Torben Geill (79) que le jeûne a une influence différente sur les protéines du sérum des herbivores et des carnivores : chez les premiers, il produit une augmentation de la sérine et une diminution de la globuline, tandis que chez les carnivores et les omnivores, le taux de la sérine reste stationnaire, et c'est la globuline qui augmente. Ces phénomènes pourraient s'expliquer, comme le fait remarquer Wallich (l. c.), par l'autophagie qui, dans le cas des herbivores, apporte un changement radical du régime habituel de ces animaux, tandis que dans le deuxième cas le régime n'est modifié que quantitativement et non qualitativement.

D'autre part, Berger (cité par Wallich) a démontré que dans le foie et dans le rein il y a une prédominance de la globuline, tandis que dans les extraits musculaires, c'est la sérine qui est en plus grande quantité; Gutzeit (cité par le même auteur) montre par la perfusion des organes du lapin que dans le liquide de perfusion la globuline est à un taux supérieur à celui de la sérine, et d'ailleurs supérieur aussi à celui du sérum sanguin. Enfin, Whipple, Kerr et Hurtwitz (82) signalent que la

globuline se reforme beaucoup plus rapidement que la sérine, et qu'en cas de blessure hépatique, il y a « un certain parallélisme entre la reconstitution des cellules hépatiques et la réapparition des protéines plasmatiques » (Wallich); enfin l'extériorisation circulatoire du foie par fistule d'Eck, retarde considérablement la réparation protéinique.

Il semble que l'on puisse conclure que le foie joue un certain rôle dans la production des protéines sériques, mais il est impossible de l'affirmer et d'en indiquer le mécanisme faute de faits probants; nous reviendrons plus bas sur cette question.

Le taux des protéines et la valeur du rapport sérine-globuline (quotient protéinique du sérum), du sérum normal, a donné lieu à de multiples travaux, dont nous ne citerons que quelques-uns. Nous résumons dans le tableau suivant les données des différents auteurs :

	A. T.	G.	S.	Q.
Hammarsten (39)	6,34 à 9,16	2,49 à 3,78	3,85 à 5,38	1,01 à 2,12
(6 cas) V. M.	7,75	3,13	4,61	1,56
E. R.	± 18 %	± 20 %	± 16 %	± 35 %
Girard (29)	7,74 à 8,25	2,69 à 3,17	4,68 à 5,47	1,53 à 1,74
(4 cas) V. M.	7,99	2,93	5,07	1,74
E. R.	± 3 %	± 8 %	± 7 %	± 12 %
Fahr-Swanson (26)	6,20 à 8,20	2,20 à 3	4 à 5	1,33 à 2,26
(14 cas) V. M.	7,20	2,60	4,5	1,79
E. R.	± 13 %	± 15 %	± 11 %	± 25 %
Starlinger (74)	6,80 à 9,39	1,41 à 4,0	4,0 à 5,80	1,0 à 4,47
(16 cas) V. M.	8,53	2,72	4,99	2,73
E. R.	± 12 %	± 48 %	± 15 %	± 63 %

	A. T.	G.	S.	Q.
Achard (3)	7,50 à 8,20	3,0 à 3,70	4,0 à 5,5	1,08 à 1,80
(4 cas) V. M.	7,85	3,35	4,75	1,44
E. R.	$\pm 4 \%$	$\pm 10 \%$	$\pm 15 \%$	$\pm 25 \%$
Dufourt (23)	7,50	2,50	5,0	1,60 à 2,0
Courmont (19)	7,66	2,87	4,79	1,60

(A. T. = Albumine totale ; G. = Globuline ; S. = Sé-
rine ; Q. = Quotient albumineux $\frac{G}{S}$; V. M. = Valeur
moyenne ; E. R. = Ecart relatif).

Dans ce tableau se trouvent consignés les chiffres (en %) des auteurs qui ont employé soit la gravimétrie, soit la kjeldalométrie, à l'exception des autres méthodes, sujettes à caution, comme nous le verrons plus bas.

Abstraction faite des différences des chiffres suivant les auteurs, différences souvent explicables par le nombre des sujets examinés par chacun d'eux, il ressort de cette confrontation qu'il existe chez les sujets normaux des variations de la protéinémie portant à la fois sur l'albumine totale, la globuline et la sérine, et par conséquent aussi sur le quotient albumineux, mais particulièrement considérable en ce qui concerne la globuline, qui, parmi les protéines du sérum est la fraction la plus labile pour la grande majorité des auteurs; les données expérimentales citées plus haut permettaient déjà d'entrevoir ce fait important, et l'étude de la protéinémie à l'état pathologique le confirme pleinement.

Or, Starlinger et Winands (74) ont effectué, de plus, des examens en série chez le même sujet bien portant au cours de la même journée et voici quel est le résultat de ces recherches :

N° d'ordre	Heure	A. T.	G.	S.	$\frac{S}{G}$
N° 1	8 h.	6,65	2,21	4,44	2
	12 h.	7,35	2,97	4,38	1,42
	17 h.	7,31	2,61	4,70	1,80
E. R.		$\pm 5 \%$	$\pm 15 \%$	$\pm 3,5 \%$	$\pm 17 \%$
N° 2	8 h.	8,21	—	—	—
	12 h.	8,05	3,31	4,74	1,44
	17 h.	7,48	2,74	4,74	1,72
E. R.		$\pm 4,5 \%$	$\pm 10 \%$	0	$\pm 10 \%$
N° 3	8 h.	7,37	2,24	5,09	2,27
	12 h.	7,65	3,14	4,56	1,46
	17 h.	6,76	2,55	4,21	1,68
E. R.		$\pm 6 \%$	$\pm 16 \%$	$\pm 9 \%$	$\pm 21 \%$
N° 4	8 h.	7,85	2,94	4,91	1,66
	17 h.	8,39	3,22	5,17	1,62
E. R.		$\pm 3,3 \%$	$\pm 4 \%$	$\pm 2,5 \%$	$\pm 1,20 \%$

Les variations encore plus étendues s'observent chez des malades : ainsi un malade de Starlinger (n° 5 de la série 13), porteur d'un foyer tuberculeux avec adénopathie médiastinale présente les variations journalières suivantes :

Heure	A. T.	G.	S.	$\frac{S}{G}$
8 h.	—	—	5,08	—
12 h.	7,10	2,82	4,28	1,54
17 h.	6,49	1,52	4,97	3,04
E. R.	$\pm 4 \%$	$\pm 10 \%$	$\pm 7,5 \%$	$\pm 32 \%$

Un autre, atteint d'une amygdalite aiguë subfébrile (n° 8, série 6) donne :

Heure	A. T.	G.	S.	$\frac{S}{G}$
8 h.	7,33	2,55	4,78	1,87
12 h.	7,78	3,54	4,24	1,18
17 h.	6,87	2,09	4,78	2,28
E. R.	$\pm 6 \%$	$\pm 25 \%$	$\pm 6 \%$	$\pm 31 \%$

Un troisième enfin, atteint de grippe (n° 5, série 5), en décours de maladie, présente :

H ure	A. T.	G.	S.	$\frac{S}{G}$
8 h.	8,89	3,89	5,00	1,32
12 h.	8,84	4,19	4,65	1,11
17 h.	7,78	2,48	5,30	2,18
E. R.	$\pm 7 \%$	$\pm 25 \%$	$\pm 6 \%$	$\pm 32 \%$

De tels exemples abondent dans la publication de Starlinger et E. Winands.

Il semble que ses auteurs furent les seuls qui aient signalé ces variations *spontanées* et *journalières* de la protéinémie à l'état physiologique et pathologique.

Les modifications du taux des protéines sanguines et les perturbations dans leurs proportions respectives au cours d'affections très variées ont été l'objet de multiples travaux récents.

Sans entrer dans les détails qui dépasseraient le cadre de ce travail, il nous suffit de rappeler que Govaërts (31) a insisté sur l'importance de la notion de la tension osmotique des protéines du sérum pour l'étude des processus œdémateux et que les recherches modernes ont mis en évidence la place importante qui revient dans le syndrome humoral de la néphrose lipoïdique aux perturbations de la protéinémie (diminution de l'albumine totale, abaissement considérable du quotient albumineux du sérum) M. Labbé (44), M. Merklen (53), et leurs élèves) — pour saisir l'importance de l'étude des albumines du sérum en pathologie rénale.

R. Wallich (81) a consacré récemment un important travail aux variations de la protéinémie au cours des

cirrroses du foie, et a confirmé le fait entrevu par Filinski (27) dès 1922, que l'insuffisance hépatique apporte des modifications profondes dans la constitution et les rapports réciproques des composants albumineux du sérum.

Lœper et ses élèves ont insisté sur les variations de la protéinémie au cours du cancer (48), dans certains troubles endocriniens (50, 51), dans la pneumonie (49); dans cette dernière affection, on connaît d'ailleurs depuis longtemps les perturbations qu'apporte la crise aux taux des albumines du sérum, grâce aux travaux de M. Achard et ses élèves (3). Le même auteur, dans une série de communications à l'Académie de Médecine et la Société de Biologie (2, 3, 4, 5) a entrepris une étude approfondie de la question aux cours de différents états physiologiques et pathologiques. Tout récemment, MM. Ch. Dumas, Gardère et Badinand (24) ont publié un article sur l'équilibre protéique du sérum au cours de l'hypertension et de l'hypothension; nous citerons de plus les travaux de M^{me} Lévy (46), de Jacottet (43), de Grendel (34), de Stettner (77) et de Süssmann (78) sur les protéines du sérum chez l'enfant, les recherches de M. Ribadeau-Dumas (64), de M^{me} E. Lévy et de MM. Grenet et Bonnet (35) sur la protéinémie au cours de l'eczéma; enfin, nous signalons le travail de Starlinger et Winands, déjà cité. Nous reviendrons sur certaines de ces recherches quand nous essayerons de faire un rapprochement entre leurs résultats et ceux que nous a fournis l'étude de l'équilibre protéique du sérum au cours de la tuberculose pulmonaire.

IV. Technique

On conçoit que dans une question aussi importante et étant donné l'extrême variabilité de la protéinémie à l'état normal et pathologique et la définition conventionnelle que nous leur avons donné, le choix de la méthode de dosage acquiert une importance toute particulière. Nous allons passer rapidement en revue les différentes techniques et rapporter les objections auxquelles elles ont donné lieu.

I) LES MÉTHODES PHYSIQUES

La réfractométrie introduite par Rohrer (65) et Reiss (63) mesure l'angle de réfraction de la lumière dans un liquide donné; elle se base sur deux propositions fondamentales, à savoir que : 1° la réfraction totale d'un mélange est la somme des réfractions partielles, et 2° l'albumine totale, de même que la sérine et la globuline ont une réfraction spécifique constante et invariable qui permet de passer de l'indice du sérum donné au pourcentage pondérale de l'albumine, au moyen des tables de Reiss (63). Brailsford-Robertson (13) ont adapté cette méthode au dosage des deux groupes protéiniques préalablement séparés par une solution de SO^4Am^2 de taux convenable; le chiffre obtenu par le réfractomètre est

divisé par la réfraction spécifique de chaque groupe, ce qui donne directement le pourcentage pondéral.

Divers auteurs ont formulé des objections sérieuses à cette méthode : Chiray et Demanche en 1907 (16), Go-vaerts (31), Cristol et Puech (20), Starlinger et Hartl (75), Guillaumin, Wahl et M^{lle} Laurencin. Ces derniers auteurs comparent les valeurs obtenues par les méthodes gravimétriques et azoto-métriques, d'une part, et par réfractométrie d'autre part, et prouvent que cette dernière donne des chiffres faussés non seulement par la teneur du sérum en lipides, mais aussi dans les cas où la globuline est à un taux élevé, c'est-à-dire dans le cadre des cas qui nous intéressent. Dans ces conditions, l'erreur d'appréciation pour l'albumine totale a atteint de 15 à 40 %. Starlinger et Hartl aboutissent à des résultats analogues. Nous pouvons donc conclure que toutes les valeurs obtenues par cette méthode sont sujettes à caution et ne pourront être comparées qu'entre elles et non avec celles obtenues par d'autres méthodes. Starlinger aboutit à des conclusions analogues et nie de plus l'existence d'une réfraction spécifique aux fractions protéiniques ; tout au plus, peut-on dire, d'après cet auteur, que la globuline possède un indice plus élevé que le sérum.

Certains auteurs (Alder, etc...) ont adopté une technique réfracto-viscométrique combinée; les chiffres donnés par le réfractomètre et par le viscomètre d'Hess étant reportés sur un système de coordonnées de l'échelle de Pulfrich, on obtient directement la proportion respective de la globuline et de la sérumine. La plupart des travaux étrangers (Alder et tous les auteurs allemands, à l'except-

tion de Starlinger) sur le sérum des tuberculeux ont été effectués avec cette méthode, qui s'expose aux mêmes objections que la réfractométrie simple.

L'interférométrie a été employée par Beltz et Kaufmann (9), pour l'étude des protéines sériques au cours de la tuberculose; elle se distingue de la réfractométrie par sa plus grande exactitude, mais est passible de la même critique que les méthodes précédentes (Starlinger, l. c.).

La néphélemétrie nous arrêtera un peu plus longtemps, car nous possédons à son sujet une certaine expérience personnelle. La première application de la néphélemétrie au dosage des albumines sériques a été décrite par Bona et Kleinmann (66); leur technique consiste à provoquer la floculation du sérum par l'acide sulfo-salicylique et à la comparer, au moyen d'un néphélemètre avec une solution Standard obtenue dans les mêmes conditions avec une quantité d'albumine connue. La même opération est répétée après précipitation de la globuline, ce qui permet d'apprécier le taux de la sérine, la différence entre les deux chiffres mesure la globuline. Nous ne connaissons pas de travail critique concernant cette méthode.

Une autre technique a été proposée par Ruszniak (69); elle utilise la précipitation de l'albumine totale par une solution acide de sulfate d'ammonium et de la globuline par une solution à demi saturation du même sel; il faut opérer sur du sérum très dilué (1/50 pour l'albumine et 1/25 pour la globuline) pour éviter la formation de gros floculats. La mesure du trouble ainsi produit s'effectue au moyen d'un néphélemètre; on compare entre eux

les deux chiffres obtenus, en tenant compte des dilutions respectives, il suffit alors de retrancher 1 du rapport de ces chiffres pour avoir le quotient protéinique; en effet,

$$\frac{\text{Albumine totale}}{\text{Globuline}} = \frac{\text{Sérine} + \text{Globuline}}{\text{Globuline}} \text{ d'où } \frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = \frac{\text{AT}}{\text{G}} - 1.$$

Pour passer aux valeurs absolues, on fait un seul dosage gravimétrique de l'albumine totale.

De la comparaison des valeurs obtenues avec celles de la gravimétrie, Ruszniak a conclu à une bonne concordance des résultats et à la possibilité d'appliquer sa méthode pour les recherches sur l'équilibre protéique du sérum.

Le gain de temps considérable qu'elle permet de réaliser, la simplicité des manipulations, nous ont incité à essayer d'utiliser cette méthode pour nos recherches. Nous nous sommes servis du photomètre de Vernes qui nous a paru être l'appareil de choix pour de semblables travaux. Mais dès la préparation des liquides à examiner, nous avons constaté que les troubles obtenus ne sont pas tous aussi homogènes comme l'a écrit Ruszniak : très souvent, au contraire, on assiste à la formation de gros flocons visibles à l'œil nu, et qui interdisent évidemment toute lecture au Vernes ; même quand le trouble est homogène, bien souvent, le photomètre utilisé en absorption ne permet pas d'apprécier les différences visibles pourtant à l'œil nu. Dans les cas où nous avons pratiqué des dosages azotométriques parallèles, les quotients obtenus par néphélomètre différaient totalement des chiffres donnés par l'azotométrie. Suivant le conseil de M. Leconte du Noüy de l'Institut Pasteur, auquel nous exprimons ici notre reconnaissance pour l'accueil qu'il

nous a réservé, nous avons essayé d'employer l'appareil de Vernes en dispersion; malheureusement, l'installation de la source lumineuse spéciale que comporte cette modification aurait demandé une dépense considérable, aussi avons-nous été forcés d'abandonner les recherches dans ce sens. Rona et Kleinmann (cités par Starlinger), Süssmann) (78) ont fait une critique sévère de la méthode de Ruszniak en signalant des faits analogues aux nôtres en ce qui concerne la non-homogénéité des troubles obtenus.

2) MÉTHODES CHIMIQUES

Les méthodes physiques actuelles pour rapides et simples qu'elles sont, ne peuvent donc être utilisées pour le dosage des protéines du sérum, n'étant pas à l'abri d'une critique théorique et surtout parce que les valeurs qu'elles donnent ne correspondent pas aux chiffres obtenus par les méthodes chimiques.

Celles-ci comprennent les méthodes gravimétriques et la kjeldométrique; nous n'allons pas décrire les multiples variantes des techniques gravimétriques, nous contentant d'en annoncer les principes communs. Nous avons vu que l'étude des fractions protéiniques est basée sur le fait fondamental de la précipitation de ces substances par les solutions d'un même sel, mais à des degrés différents de saturation; en dehors du sulfate d'ammonium, déjà signalé, les sulfates de magnésium (employés par Hammarsten dans la première méthode publiée), de soude, peuvent être également employés à cette fin. Les précipités sont séchés à poids constant; on pèse sur une balance de précision et on calcule directement le taux

en tenant compte des dilutions effectuées. La plupart de ces méthodes nécessitent une quantité importante de sérum (jusqu'à 20 cc.) et toutes demandent un temps assez long; elles sont donc difficilement utilisables pour les examens en série d'un grand nombre de sérums.

Arcand (8) a récemment publié deux travaux sur le dosage des albumines par la méthode de Piettre et Vila, qui utilise la précipitation de ces substances par l'acétone.

La kjeldalométrie, par contre, ne présente pas ces inconvénients et est au-dessus des critiques que l'on a pu adresser aux méthodes physiques; différents auteurs : Achard (3), Guillaumin (36), Starlinger et Hartl (75) ont conclu à une concordance suffisante en pratique des valeurs obtenues par kjeldalométrie et celles que donnent les méthodes gravimétriques.

V. Technique employée dans nos recherches personnelles

Nous avons adopté pour nos recherches personnelles la technique décrite par Howe (42) qui comporte la précipitation de la globuline par le sulfate de sodium à 22,2 % à la température de 37° et un triple dosage azotométrique; nous y avons apporté quelques légères modifications d'après les indications de M. le docteur H.-R. Olivier, chef du laboratoire de Chimie de la Clinique de la Tuberculose, et de M. Herbain, interne en pharmacie à la Maison Municipale de Santé, auxquels nous tenons à exprimer ici nos sentiments de vive reconnaissance pour les conseils qu'ils nous ont prodigués.

Ces modifications consistaient d'une part dans l'emploi comme destructeur du réactif de Laudat (45) et d'autre part, dans le remplacement de l'hyposulfite de la méthode originale par la soude n/100 décarbonatée, préparée d'après Fontès, comme moyen de titrage. Nous insistons dès maintenant sur la nécessité absolue d'employer pour la préparation de tous les réactifs et pour tous les rinçages de l'eau bidistillée, à l'exclusion de l'eau distillée simple avec laquelle on s'exposerait au risque de résultats erronés.

Avant d'exposer la technique proprement dite, nous indiquerons quels sont le matériel et les réactifs nécessaires pour sa mise en œuvre.

Matériel

Appareil de Pregl-Parnass Wagner (en verre Pyrex de préférence).

Deux microburettes de 2 cc. au 1/100°.

Pipettes de 1 cc., de 2 cc. à un trait.

Pipettes de 10 cc. au dixième.

Pipettes de 10 cc. graduées par 0 cc. 5.

Pipette de 30 cc. à deux traits.

Pipette capillaire au 1/100° de cc.

Ballons jaugés de 25 cc., de 50 cc., et de 100 cc.

Béchers en pyrex de 50 à 100 cc.

Entonnoirs de 3 centimètres de diamètre, et petits entonnoirs de 2 cm. de diamètre.

Verres de montre s'appliquant sur les entonnoirs.

Flacons bouchés à l'émeri (125 cc.).

Agitateurs en verre (assortiment).

Tubes Pyrex de 22^{mm} de diamètre.

Filtre Durieux (55^{mm}) étiquette rouge.

Pinces en bois.

Support spécial garni de toile métallique permettant de chauffer plusieurs tubes Pyrex inclinés à 45° environ.

Etuve à 37°.

Centrifugeuse ordinaire.

Réactifs

Eau bidistillée conservée dans un ballon paraffiné.

Mélange destructeur de Laudat préparé suivant la formule :

Acide phosphorique à 60°.....	300 cc.
Acide sulfurique concentré.....	100 cc.

Mêler, décanner, verser dans l'ordre :

Eau distillée.	100 cc.
Mélange phospho-sulfurique. . . .	100 cc.
Solution de sulfate de cuivre à 6 %	10 cc.

Solution de sulfate de soude à 22,2 % (Howe (42), ce qui correspond à 50 gr. 34 % de sel cristallisé. Cette solution doit être conservée constamment à l'étuve de 37°, cette température étant voisine de l'optimum pour la dissolution du sel, qui cristallise à des températures plus basses. Toutes les manipulations avec ce réactif seront donc faites à l'étuve même.

Cristaux de thymol.

Solution alcool-hydrique de Rouge de méthyle au 3/100°.

3 centigrammes de cette substance sont dilués entièrement dans 60 cc. d'alcool à 90° ; on complète jusqu'à 100 avec de l'eau bidistillée.

Solution d'acide sulfurique N/50 (58).

Solution de soude centinormale exempte de carbonates obtenue par dilution dans de l'eau bidistillée fraîchement bouillie et refroidie de 1/20 de cc. d'une solution de soude N/5 conservée sous une couche d'huile de vaseline.

La solution de soude doit être fréquemment renouvelée et titrée par l'acide sulfurique N/50.

Lessive de soude pure du commerce,

Le dosage se fait en plusieurs étapes que nous allons décrire successivement :

A) *Préparation du matériel de dosage* : On prélève par ponction veineuse 10 à 15 cc. de sang que l'on laisse coaguler spontanément (décoller le caillot) en accélérant, le cas échéant, l'éclaircissement du sérum par une centrifugation modérée du sérum (5 à 10 minutes).

Ensuite, on procède à la préparation proprement dite du sérum. (Nous avons fait chaque dosage en double pour prendre la moyenne des deux chiffres obtenus.)

I. — AZOTE TOTAL. — On met 1 cc. (ou 0 cc. 5) de sérum dans un flacon jaugé de 50 cc. (ou de 25 cc.) et on complète jusqu'au trait avec de l'eau bidistillée; cette dilution au 1/50^e servira au dosage de l'azote total; on en prélève 1 cc. que l'on verse dans un tube Pyrex de 22^{mm}, et on y ajoute 1 cc. 5 du mélange destructeur de Laudat.

II. — AZOTE DE LA SÉRINE ET AZOTE NON PROTÉIQUE. — Un centimètre cube de sérum est déposé dans un flacon bouché à l'émeri; on y ajoute 30 cc. de la solution de sulfate de soude à 22,2 maintenu à 37° et un petit cristal de thymol pour éviter l'ensemencement. Le flacon est mis à l'étuve à 37° pendant au moins trois heures pour permettre la précipitation de la globuline. Au bout de ce laps de temps le précipité se dépose, on filtre alors dans l'étuve même, sur double filtre, en évitant l'évaporation (couvrir l'entonnoir par un verre de montre); le filtrat doit être absolument limpide. On en prélève deux fois 1 cc., dont chacun est déposé dans un tube Pyrex; on y ajoute 1 cc. 5 du mélange destructeur et on détruit.

III. — AZOTE NON PROTÉIQUE. — Pour doser l'azote non protéique, on défèque un aliquot de sérum (au moins 3 cc.) avec une quantité égale d'acide trichloracétique; on triture la précipité avec un agitateur pour parfaire la précipitation et on filtre sur filtre simple. Un cc. du filtrat est déposé dans un tube Pyrex (prendre 2 tubes) et on y ajoute toujours la même quantité du mélange destructeur.

B) *Destruction* : On chauffe chaque tube Pyrex au bec Bunzen à la flamme nue en agitant constamment; il se forme d'abord une mousse abondante dont il faudra éviter la projection hors du tube, puis, au bout de quelques minutes, le liquide commence à prendre une consistance sirupeuse, et à se colorer de plus en plus; à ce moment, il se forme une mousse brunâtre à petites gouttelettes et en même temps on observe le dégagement de vapeurs blanches d'acide sulfurique; on couvre alors le tube au moyen d'un petit entonnoir pour éviter la sortie des vapeurs et on dépose le tube sur un petit support spécial où il est incliné à 45° et chauffé à feu doux. L'ébullition se poursuit pendant quelques minutes, les vapeurs se condensent et le liquide, de plus en plus épais, s'éclaircit, pour prendre finalement une belle coloration bleue, puis devenir laiteux; on enlève alors le tube et on le laisse refroidir, le contenu se prend en masse; on le dilue dans 3 cc. d'eau bidistillée, en ayant soin de rincer le petit entonnoir et en grattant le fond du tube au moyen d'un agitateur en verre; on lave ce dernier avec 3 autres centimètres cubes d'eau bidistillée que l'on laisse couler dans le tube.

C) *Distillation* : Pour la distillation, on se sert de la méthode de Pregl qui utilise l'appareil de Parnas Wagner. On prépare d'abord un certain nombre de bechers qui reçoivent chacun 2 cc. d'acide sulfurique N/50 et quelques gouttes d'une solution de rouge de méthyle servant d'indicateur.

Le becher est placé sous l'appareil de Parnas et Wagner, de façon à ce que l'extrémité du tube du quartz plonge dans l'acide; puis on verse le contenu du tube Pyrex dans le petit entonnoir, on rince six fois le tube avec chaque fois 1 cc. d'eau bidistillée, on ajoute 4 cc. de soude pure et on rince l'entonnoir de l'appareil; le ballon de celui-ci ne doit être rempli plus qu'à la moitié de la hauteur de son extrémité inférieure élargie. A ce moment, on ouvre la vapeur et on allume le bec qui chauffe le ballon de l'appareil. On règle l'arrivée de la vapeur de telle façon que l'on ait une ébullition modérée et régulière. On note le moment du passage de la première goutte du distillat et on laisse distiller pendant 6 minutes; au bout de ce temps, on sort l'extrémité du tube de quartz de la solution d'acide, on dispose le becher de telle façon que cette extrémité touche l'une des parois (cette précaution est nécessaire pour éviter la projection des gouttelettes hors du becher), on rince le tube de quartz avec 1 cc. d'eau bidistillée et on laisse distiller encore 2 minutes.

La distillation terminée, on fait bouillir le contenu du becher pour chasser l'acide carbonique et on dose avec une solution de soude N/100 préparée extemporairement. Le titre de l'acide neutralisée en partie par le liquide de distillation permet de calculer le poids de l'azote d'après la formule :

$0,14 \left(4 - X \frac{4}{T} \right)$ où X est le titre du contenu du becher, T le titre de l'acide n/50 ayant servi au titrage; d'où :

$$0,14 \left(\frac{4(T-X)}{T} \right) = \text{poids de l'azote dégagé.}$$

a) Pour passer à l'azote total on multiplie par 50 (puisqu'on est parti d'une solution au 1/50^e du sérum), ce qui donne :

$$\text{Azote total} = 7 \left(\frac{4(T-X)}{T} \right)$$

b) L'azote non protéique est donné par la formule :

$$2 \times 0,14 \left(\frac{4(T-X)}{T} \right)$$

la dilution ayant été de 1/2 (sérum + acide trichloracétique à parties égales).

c) Enfin, l'azote du filtrat après précipitation de la globuline, qui représente la sérine + azote non protéique est obtenu par la formule :

$$31 \times 0,14 \left(\frac{4(T-X)}{T} \right) = \frac{4,34 \times 4(T-X)}{T}$$

L'azote de l'albumine totale est donné par :

Az. totale — Az. non protéique = Az. de l'Albumine Totale.

L'azote de la globuline :

Az. total — (Az. sérine + Az. non protéique) = Az. Globuline.

L'azote de la sérine :

(Az. sérine + Az. non protéique) — Az. non protéique = Az. Sérine.

Pour passer du poids d'azote au taux de l'albumine, nous avons adopté le coefficient unique 6,66 (H.-R. Olivier) (58). D'autres coefficients ont été proposés : Healy adopte pour la globuline le coefficient 6,31, Piettre et Vila, Guillaumin, Wahl et Mlle Laurencin : 6,95; pour la sérine, Piettre et Vila indiquent 6,58 à 6,62; pour l'albumine totale, Bierry et Vivario proposent le coefficient 6,50 à 6,65 (in Guillaumin) (36).

La totalité des manipulations exige environ 5 à 6 heures pour deux sérums mis en train simultanément et avec un peu d'habitude et une bonne installation des instruments et des appareils, telle qu'elle a été réalisée au Laboratoire de Chimie de la Clinique de la Tuberculose, la technique est relativement aisée.

Notre expérience s'étend sur 28 malades; les sérums de certains d'entre eux ont été examinés plusieurs fois, et le nombre total de sérums examinés est de 38. Chaque dosage a été fait en double, comme nous l'avons indiqué plus haut; chaque examen a donc donné lieu à six séries de manipulations. Nous remercions ici Mlle Chartier, laborantine bénévole au Laboratoire de Chimie pour son aimable concours à l'exécution de ces dosages.

Tous les malades appartenaient au service de notre maître, le professeur L. Bernard, deux seulement étaient étrangers à la Clinique. Toutes les prises de sang ont été faites le matin entre 10 et 12 heures, c'est-à-dire à une distance assez éloignée du petit déjeuner du matin et en tout cas avant le repas de midi.

VI. Observations

N° 1. — M. Pl..., 26 ans. Salle Brissaud, n° 9.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale évolutive, état général grave, amaigrissement intense.

1^{er} examen : le 1^{er} avril 1930; température entre 39° et 40°.

A. T. : 7,57; G. : 4,35; S. : 3,22; Q. : 0,74.

2^e examen : le 16 juillet, après une période d'accalmie, la fièvre est de nouveau très élevée, à larges oscillations, l'état général s'est aggravé.

A. T. : 8,74; G. : 4,63; S. : 4,00; Q. : 0,88.

N° 2. — M. N..., 17 ans. Salle Brissaud, n° 15.

Tuberculose ulcéro-caséuse évolutive unilatérale gauche, état général atteint, température 38° et 39°.

1^{er} examen : le 30 avril 1930.

A. T. : 8,76; G. : 4,11; S. : 4,64; Q. : 1,12.

2^e examen : le 4 juillet 1930; le malade a été traité par le pneumothorax artificiel; malgré une amélioration manifeste, l'état général est néanmoins encore médiocre, la température subfébrile, le malade tousse et crache (B. K. +).

A. T. : 8,88; G. : 4,47; S. : 4,40; Q. : 0,98.

N° 3. — M. Jac..., 16 ans. Salle Brissaud, n° 23.

Tuberculose ulcéro-caséuse évolutive unilatérale droite avec état général médiocre et fièvre aux environs de 38°5.

1^{er} examen : le 3 mai 1930.

A. T. : 8,97; G. : 4,09; S. : 4,88; Q. : 1,19.

2^e examen : le 14 juin 1930, après institution du pneumothorax thérapeutique; amélioration, prise de poids : 1 kg. 500, mais la température persiste.

A. T. : 8,89; G. : 5,58; S. : 2,30; Q. : 0,41.

N^o 4. — M. Bourg..., 29 ans. Salle Brissaud, n^o 24.

Reliquat d'une pleurésie ancienne droite, excellent état général, température normale.

Examen le 14 juin 1930.

A. T. : 8,13; G. : 2,68; S. : 5,45; Q. : 2,03.

N^o 5. — M. Jacq..., 19 ans.

Tuberculose ulcéro-caséuse droite évolutive hémoptoïque; état général très atteint; traité par le pneumothorax artificiel et les sels d'or.

1^{er} examen : le 6 mai 1930.

A. T. : 8,37; G. : 4,00; S. : 5,36; Q. : 1,33.

2^e examen : le 2 juin 1930; le malade a fait entre temps une poussée évolutive avec hémoptysie, élévation de la température et perte de poids (3 kg.).

A. T. : 9,17; G. : 4,58; S. : 4,58; Q. : 1.

3^e examen : le 23 juillet 1930; amélioration des signes fonctionnels et généraux, prise de 1 kg., apyrexie.

A. T. : 9,33; G. : 4,20; S. : 5,13; Q. : 1,22.

N^o 6. — M. Gl..., 24 ans. Salle Brissaud, n^o 12.

Tuberculose fibreuse torpide unilatérale droite, bon état général apyrétique.

1^{er} examen : le 9^e mai 1930.

A. T. : 9,13; G. : 3,43; S. : 5,70; Q. : 1,60.

2^e examen : le 19 juillet 1930; un pneumothorax thérapeutique a été institué, très bon état général, prise de poids.

A. T. : 7,43; G. : 2,81; S. : 4,62; Q. : 1,64.

N° 7. — M. Gir..., 22 ans. Salle Brissaud, n° 3.

Tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale, peu évolutive, apyrexie, bon état général; fistule anale.

Examen le 13 mai 1930.

A. T. : 9,14; G. : 3,60; S. : 5,54; Q. : 1,53.

N° 8. — M. Bar..., 21 ans. Salle Hanot, n° 6.

Tuberculose fibreuse, afébrile, discrète, excellent état général.

A. T. : 9,78; G. : 3,26; S. : 6,52; Q. : 2.

N° 9. — M. Dum..., 26 ans. Salle Brissaud, n° 18.

Tuberculose ulcéro-fibreuse évolutive bilatérale avec prédominance à gauche, température 38°-39°.

1^{er} examen : le 26 mai 1930.

A. T. : 10,37; G. : 6,27; S. : 4,10; Q. : 0,65.

2^e examen : le 23 juillet 1930 : phrénicectomie, traitement aurique, amélioration modérée, persistance des signes fonctionnels, prise de poids : 1 kg.

A. T. : 9,68; G. : 6,73; S. : 2,95; Q. : 0,44.

N° 10. — M. Prov..., 23 ans. Salle Hanot, n° 14.

Pneumothorax droit spontané sans lésion parenchymateuse; excellent état général.

Examen le 4 juin 1930.

A. T. : 3,31.

N° 11. — M. Be..., 20 ans. Salle Brissaud, n° 3.

Tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale peu évolutive, apyrétique.

1^{er} examen : le 17 juin 1930.

A. T. : 8,70; G. : 5,21; S. : 3,48; Q. : 0,67.

2^e examen : le 29 juillet 1930. Amélioration par traitement aurique, prise de poids : 1 kg.

A. T. : 8,59; G. : 3,75; S. : 4,84; Q. : 1,28.

N° 12. — M. Les..., 20 ans. Salle Brissaud, n° 5.

Dissémination contro-latérale d'une tuberculose ulcéro-caséuse traitée avec succès par le pneumothorax en 1927. Fièvre oscillante entre 37° et 39°. Deuxième pneumothorax le 17 juin 1930, suivi d'une amélioration des signes fonctionnels et généraux.

Examen le 26 juin 1930.

A. T. : 9,20; G. : 5,07; S. : 4,12; Q. : 0,81.

N° 13. — M. No..., 23 ans. Salle Brissaud, n° 11.

Tuberculose ulcéro-fibreuse apyrétique droite, bon état général.

1^{er} examen : le 1^{er} juillet 1930.

A. T. : 7,50; G. : 3,27; S. : 4,29; Q. : 1,31.

2^e examen : le 18 août 1930 : un pneumothorax artificiel est institué, suivi d'une amélioration de l'état général et local, prise de poids : 3 kg.

A. T. : 11,17; G. : 5,41; S. : 5,76; Q. : 1,06.

N° 14. — M. Gui..., 24 ans. Salle Brissaud, n° 6.

Tuberculose fibreuse hémoptoïque droite, afebrile avec bon état général.

1^{er} examen : le 1^{er} juillet 1930.

A. T. : 8,85; G. : 3,21; S. : 5,61; Q. : 1,75.

2^e examen : le 18 août 1930 : amélioration marquée des signes fonctionnels et généraux, prise de poids : 6 kg.

A. T. : 9,89; G. : 3,96; S. : 5,92; Q. : 1,49.

N° 15. — M. Vi..., 25 ans. Salle Brissaud, n° 20.

Tuberculose ulcéro-fibreuse unilatérale gauche; bon état général, apyréxie.

Examen le 29 juillet 1930.

A. T. : 9,40; G. : 3,94; S. : 5,46; Q. : 1,38.

N° 16. — M. Mar..., 24 ans. Salle Brissaud, n° 13.

Tuberculose ulcéro-fibreuse gauche, peu évolutive, apyrétique, bon état général.

Examen le 21 août 1930.

A. T. : 9,13; G. : 4,08; S. : 5,08; Q. : 1,24.

N° 17. — M. Caum..., 21 ans. Salle Brissaud, n° 14.

Tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale, afebrile depuis deux mois.

Examen le 21 août 1930.

A. T. : 9,60; G. : 4,82; S. : 4,80; Q. : 1.

N° 18. — M. Nic..., 27 ans. Salle Brissaud, n° 8.

Pleurésie purulente tuberculeuse, fistulisée, ayant compliqué un pneumothorax artificiel. Mauvais état général.

Examen le 23 août 1930.

A. T. : 7,19; G. : 3,11; S. : 4,07; Q. : 1,30.

N° 19. — M. Val..., 23 ans. Salle Brissaud, n° 4.

Tuberculose ulcéro-fibreuse, apyrétique, bon état général.

Examen le 23 août 1930.

A. T. : 9,76; G. : 5,08; S. : 4,67; Q. : 0,92.

N° 20. — M. Sim..., 24 ans. Salle Brissaud, n° 6.

Tuberculose ulcéro-fibreuse peu évolutive, température subfébrile, état général moyennement atteint.

Examen le 25 août 1930.

A. T. : 7,76; G. : 3,30; S. : 4,46; Q. : 1,04.

N° 21. — M. Per..., 22 ans. Salle Brissaud, n° 5.

Tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale, laryngite, mais état général médiocre, en voie d'amélioration, apyrexie.

Examen le 25 août 1930.

A. T. : 7,78; G. : 3,92; S. : 3,81; Q. : 0,96.

N° 22. — M. Tr..., 23 ans. Salle Brissaud, n° 19.

Tuberculose fibreuse hémoptoïque gauche, bon état général, apyrexie.

Examen le 25 août 1930.

A. T. : 7,69; G. : 3,92; S. : 3,76; Q. : 0,93.

N° 23. — M. Sch..., 60 ans.

Tuberculose fibreuse bilatérale, afébrile, avec emphysème et bronchite chronique.

Examen le 29 août 1930.

A. T. : 7,22; G. : 2,95; S. : 4,26; Q. : 1,44.

N° 24. — M. Lauz..., 62 ans.

Tuberculose fibreuse bilatérale, afébrile, avec emphysème et bronchite chronique.

Examen le 29 août 1930.

A. T. : 9,95; G. : 4,76; S. : 5,16; Q. : 1,08.

N° 25. — M. Bail..., 20 ans. Salle Hanot, n° 2.

Tuberculose fibreuse gauche hémoptoïque très discrète, excellent état général, apyrexie.

Examen le 3 septembre 1930.

A. T. : 8,31; G. : 2,51; S. : 5,80; Q. : 2,30.

N° 26. — M. T..., 20 ans. Salle Hanot, n° 18.

Tuberculose ulcéro-fibreuse discrète bilatérale; adénopathie cervicale, laryngite avec abcès en voie de guérison, fistule anale.

Examen le 3 septembre 1930.

A. T. : 8,19; G. : 2,75; S. : 5,43; Q. : 1,99.

N° 27. — M. Lec..., 21 ans. Salle Hanot, n° 23.

Tuberculose fibreuse unilatérale gauche, afébrile, bon état général.

Examen le 5 septembre 1930.

A. T. : 8,15; G. : 2,10; S. : 6,04; Q. : 2,87.

N° 28. — M. J..., 15 ans. Salle Hanot; n° 27.

Tuberculose fibreuse bilatérale, afébrile, discrète, excellent état général.

Examen le 5 septembre 1930.

A. T. : 7,04; G. : 1,95; S. : 5,08; Q. : 2,60.

Suivant le principe adopté nous avons classé nos sujets en trois groupes d'après la forme anatomo-clinique.

(Dans ce tableau, comme dans les considérations suivantes, nous avons laissé de côté l'observation n° 10, pour laquelle nous ne possédons que le taux de l'albumine totale, et l'observation n° 18, difficile à ranger dans notre classification.)

Groupe I. Tuberculose ulcéro-caséreuse chronique évolutive.

(9 sérums examinés)

Albumines totales...	V. M. 8,43	V. E. 7,57 et 9,33	E. R. ± 10 %
Globuline.....	» 4,79	» 4,0 et 5,58	» ± 16 %
Serine.....	» 3,85	» 2,30 et 5,40	» ± 40 %
Quotient albumineux:	» 0,87	» 0,41 et 1,33	» ± 52 %

Groupe II. Tuberculose ulcéro-fibreuse peu évolutive.

(17 sérums examinés).

Albumines totales...	V. M. 9,30	V. E. 7,43 et 11,17	E. R. ± 20 %
Globuline.....	» 4,74	» 2,75 et 6,73	» ± 41 %
Serine.....	» 4,35	» 1,95 et 5,76	» ± 32 %
Quotient albumineux:	» 1,21	» 0,44 et 1,99	» ± 63 %

Groupe III. Tuberculose fibreuse non évolutive.

(10 sérums examinés).

Albumines totales	..	V. M. 8,49	V. E. 7,04 et 9,95	E. R. ± 17 %
Globuline		» 3,75	» 1,95 et 4,76	» ± 41 %
Sérine		» 5,14	» 3,76 et 6,52	» ± 26 %
Quotient albumineux	:	» 1,90	» 0,93 et 2,87	» ± 51 %

(V. M. - Valeur moyenne V. E. - Valeurs extrêmes. E. R. - Ecart relatif).

Il résulte de ce tableau que, dans la plupart des cas, la globuline varie dans des proportions plus étendues que la sérine, sauf dans le premier groupe des malades; d'autre part, on remarque que les valeurs des quotiens albumineux ont sensiblement le même écart relatif dans les trois groupes, ce qui confirme les considérations qui suivent.

En effet, d'autre part, nous groupons les quotients sous trois rubriques : au-dessus de 1,90, entre 0,99 et 1,90 et au-dessous de 0,99, et que nous comparons cette classification à la classification clinique de nos sujets, il apparaît que sur 10 sérums de fibreux 5 ont un quotient supérieur à 1,90, 4 autres des coefficients intermédiaires à 0,99 et 1,90, et 1 inférieur à 0,99 ; sur 17 sérums d'ulcéro-fibreux, 1 a un quotient supérieur à 1,90, 10 ont des quotients de la zone intermédiaire et 6 quotients inférieurs à 0,99; sur 9 tuberculoses ulcéro-caséuses, dans cinq cas le quotient est entre 0,99 et 1,90 et quatre fois seulement au-dessous de 0,99. Nous pouvons donc dire que dans 19 cas seulement sur 36 la valeur du quotient est caractéristique pour la forme de la tuberculose considérée.

Le tableau suivant résume ces données :

		Quotient : 0,99 ^{de} 0,99 à 1,90 1,90		
Groupe I. Formes ulcéro-caséieuses	9 sérums.	4	5	
Groupe II. — ulcéro-fibreuses	17 sérums.	6	10	1
Groupe III. — fibreuses	10 sérums.	1	4	5
Total		36 sérums	19 sérums	

La somme des chiffres compris entre les deux lignes obliques représente le nombre des quotients, qui cadrent avec les trois formes envisagées; mais dans le même nombre de cas on ne peut se prononcer (2^e colonne), les quotients appartenant à la zone intermédiaire non caractéristique.

Enfin nous avons pratiqué chez certains de nos sujets plusieurs examens répétés à des intervalles variables pour vérifier ce parallélisme entre ces variations du quotient albumineux et les améliorations et les aggravations cliniques.

Aggravations : 2 cas (obs. 1 et 5) (poussée évolutive entre deux examens).

Dans le premier cas le quotient s'est élevé (obs. 1) de 0,74 à 0,88.

Dans l'autre (obs. 5) il s'est abaissé de 1,33 à 1.

Améliorations : 9 cas : dans 4 cas le quotient s'est abaissé et s'est élevé dans les autres.

De cette étude personnelle nous pouvons conclure que :

1^o Il existe des modifications de la protéinémie sanguine au cours de la tuberculose pulmonaire;

2° Ces modifications intéressent peu le taux de l'albumine totale qui évolue, dans l'ensemble, dans les limites normales fixées par différents auteurs et rapportées au chapitre « Rappel physiologique ». A signaler cependant que nous avons trouvé dans deux cas des taux nettement supérieurs à la normale (obs. n° 13 : $AT = 11,17$, et obs. n° 9, $AT = 10,37$);

3° Au contraire, les fractions protéiniques sont fortement modifiées dans leurs taux respectifs, ce dont rendent compte des variations du protient albumineux;

4° Ce dernier présente en général des valeurs hautes dans les formes fibreuses et des valeurs basses dans les formes ulcéro-caséuses évolutives. Mais les valeurs intermédiaires se rencontrent avec une fréquence presque égale dans les formes moyennes d'une part et dans les formes extrêmes d'autre part, comme le montre le tableau ci-dessus;

5° Les modifications du quotient chez un même malade ne reflètent pas les modifications de son état clinique.

Nous exposerons maintenant les résultats auxquels ont abouti les recherches des autres auteurs et en ferons une étude critique.

VII. Etude analytique

Alder, qui a employé la réfracto-viscosimétrie indique comme normales les valeurs suivantes : Albumine totale, 7 à 9 % en moyenne : 8 % dont 20 à 35 % de globuline (écart relatif : ± 20 %) et 80 à 65 de sérine (écart relatif : ± 11 %) ; le quotient albumineux normal oscille donc entre 4 et 1,85, ce qui donne un écart relatif de ± 37 %.

Dans la tuberculose pulmonaire, Alder a observé que l'albumine totale reste normale dans les cas légers, elle augmente quand l'affection s'aggrave et dans les formes graves d'emblée, et s'abaisse dans les formes cachectiques. Ainsi plusieurs malades d'Alder, atteints de tuberculose au 3^e degré de Turban, ont des taux d'albumine totale variant de 8,66 % à 9,46 %; deux malades cachectiques présentent un taux d'albumine totale de 7,04 et 7,53 %, tandis que dans deux cas analogues on note 8,96 % et 8,65 %, c'est-à-dire des chiffres supérieurs à la normale.

Le taux de la globuline est peu ou pas modifié au cours de la tuberculose discrète (1^{er} degré de Turban); en effet, sur 28 malades de cette catégorie, Alder signale dans 21 cas un taux de globuline normal (avec le rapport variant de 4 à 1,85), le reste des cas présentant des taux de 35 à 45 % ($G = 1,85$ à 1,22).

Dans les formes plus étendues (2° degré de Turban), la globuline est plus nettement influencée : sur 34 cas observés, 10 ont présenté un taux normal; 11 fois le taux de la globuline était entre 35 et 45 %, et 13 fois entre 45 % et 65 % ($Q = 1,22$ à $0,54$). Dans les formes encore plus graves (3° degré), la globuline s'élève dans la majorité des cas : en effet, sur 63 cas, 8 seulement présentent un taux normal, 12 fois ce taux est entre 35 et 45 %, et chez 43 malades, il dépasse 45 % ($Q = 1,22$) pour atteindre parfois 85 % ($S/G = 0,17$). En ce qui concerne les cas où le taux de la globuline restait dans les limites normales, Alder remarque que dans la plupart des cas il s'agit de processus assez étendus, mais anciens et peu évolutifs. Les plus grandes valeurs de la globuline correspondent aux intoxications graves avec cachexie, où l'albumine totale est parfois abaissée.

Le tableau suivant résume ces données :

	Globuline :	20 °/o à 35 °/o	35 °/o à 45 °/o	45 °/o à 65 °/o	65 °/o à 85 °/o
	Quotient :	4 à 1,85	1,85 à 1,22	1,22 à 0,54	0,54 à 0,17
Sur 28 cas de Turban I	21 cas	7 cas			
Sur 34 cas de Turban II	10 cas	11 cas	13 cas		
Sur 63 cas de Turban III	8 cas	12 cas	33 cas	10 cas	

Alder conclut que l'étude de la protéinémie au cours de la tuberculose présente un grand intérêt pour le pronostic et parfois pour le diagnostic, que d'autre part il faut surtout s'attacher à la détermination du taux de la globuline qui s'accroît proportionnellement à l'extension des lésions et à la gravité de l'état général, cet accroissement n'étant pas un signe permanent de la tuberculose, mais un signe variable en rapport avec l'activité du processus.

L'absence d'observations cliniques dans le travail d'Alder ne permet pas une critique approfondie de ses résultats et sa classification suivant les trois stades de Turban est insuffisante pour apprécier l'importance de l'activité évolutive d'un cas donné. Nous soulignons, néanmoins, dans ce travail, l'amplitude des variations du quotient albumineux : son maximum est de 4, son minimum de 0,17, la moyenne est donc de 2,08 et l'écart relatif de $\pm 92 \%$, nettement supérieur aux variations physiologiques qui sont de $\pm 37 \%$.

En conclusion, on ne peut tenir compte d'une façon absolue des résultats apportés par Alder, étant donné la technique qu'il a employée, mais du fait que les variations pathologiques sont beaucoup plus étendues que les variations normales, il résulte déjà que l'étude du quotient albumineux peut offrir dans la tuberculose pulmonaire un intérêt pratique.

Nous reviendrons au chapitre suivant sur les considérations d'Alder au sujet des modifications de la protéinémie dans la tuberculose.

Les auteurs : Nast (57), Frisch (28), Peters (61), Pestchaches (60), Mensi (52), Cieszunski (17), Durand (25), qui ont suivi Alder et ont employé la même technique que lui, ont abouti à des résultats semblables ; leurs recherches sont analysées dans une revue générale de Michels (54). Tous notent une augmentation de l'albumine totale dans les formes avancées de la tuberculose, suivie de l'abaissement de son taux dans les formes cachectiques. En ce qui concerne les fractions protéiniques, ils constatent une augmentation de la globuline aux dépens de la sérine, avec inversion du quotient protéinique du sérum. Enfin, ils concluent à la possibilité

d'utilisation de cette étude en clinique, pour poser le pronostic d'un cas donné, l'augmentation de la globuline et, par conséquent, l'abaissement du quotient mesurant le degré de l'inflammation (Michels).

Dans un travail auquel nous avons déjà fait allusion, Starlinger et Winands étudient les variations de la protéinémie à l'état pathologique et en particulier au cours de la tuberculose.

Le nombre des sujets tuberculeux examinés et suivis est de 140; ce matériel d'étude est divisé par les auteurs en plusieurs catégories dont il serait difficile de trouver des équivalents dans la classification française, car le critérium des auteurs allemands est d'ordre pathogénique et immunologique plus qu'anatomo-clinique. Nous ne conserverons donc pas les subdivisions de Starlinger et Winands et envisagerons leurs observations dans leur ensemble.

En ce qui concerne l'albumine totale, nous ne trouvons pas de chiffres qui dépassent de beaucoup les limites normales telles qu'elles ont été fixées par Starlinger et Winands eux-mêmes; en effet, le maximum est de 9,57 % (obs. n° 2, série 13), le minimum pour la très grande majorité ne descend pas au-dessous de 6. Mais dans trois cas l'albumine totale est nettement diminuée et mérite une mention spéciale. Dans un cas (n° 9, série 12) de phtisie bilatérale avec localisations intestinales, laryngées et dégénérescence graisseuse du foie, l'albumine totale était (15 jours avant la mort) de 4,88 %; la globuline à 2,21 % et la sérine à 2,77 %, ce qui donne un rapport de 1,31; ce cas est à rapprocher d'un cas analogue du professeur Achard (obs. 21), où la prise de sang était

faite trois jours avant la mort chez un malade atteint d'une tuberculose ulcéro-caséreuse fébrile avec laryngite et œdème cachectique et chez lequel le taux de l'albumine totale était de 5,37 et le quotient égal à 1.

Dans deux autres cas de Starlinger (obs. 2 et 4, série 15) il s'agissait de tuberculose fibreuse, dense, afébrile; l'albumine totale était respectivement égale à 5,89 et 5,72; le quotient albumineux était de 4,66 dans le premier cas (la globuline étant très fortement abaissée : 1,94) et 4,44 dans le second (globuline : 1,05).

Dans la plupart des cas la globuline est supérieure à la normale, la sérine est le plus souvent abaissée, parfois même fortement; mais il est difficile de dire, d'après les tableaux de Starlinger et Winands, si cette augmentation de la globulinémie et cet abaissement de la sérine sont en quelque sorte proportionnels à l'activité du processus et à l'étendue des lésions. En effet, si nous considérons le quotient albumineux de ces malades, nous lui trouvons une extrême variabilité. Dans cinq cas seulement on trouve des quotients inférieurs à l'unité : l'un (0,89) se rapporte à une tuberculose unilatérale, subfébrile, améliorée par un pneumothorax thérapeutique; l'autre est celui d'un malade âgé, présentant en plus d'une tuberculose bilatérale ancienne, une pleurésie « exsudative » et un léger diabète, ayant d'ailleurs cédé à l'insuline; son quotient était de 0,92, puis s'est progressivement abaissé dans le courant d'un mois environ à 0,62 puis à 0,33, l'albumine totale ayant été successivement à 7,15, 7,69 et 6,49 %; il ne semble pas qu'il faille incriminer le diabète dans cet abaissement considérable, car dans le chapitre que Starlinger et Winands consa-

crent dans le même article à cette affection, on ne trouve que des quotients normaux ou même élevés. Les trois autres cas de cette catégorie concernent des tuberculoses de primo-infection subfébriles à étendue lésionnelle variable.

Dans tous les autres cas, le quotient est nettement supérieur à l'unité et évolue le plus souvent entre 1,10 et 1,80, quelque soit le type clinique, l'état général du malade et le pronostic; en effet, chez un sujet (obs. 10, série 12) atteint des lésions pulmonaires bilatérales, intestinales et de dégénérescence graisseuse du foie, le quotient, quelques mois avant la mort, était de 2,16 puis de 1,68; chez un autre malade de la même catégorie, le quotient était de 1,10 quatre semaines avant la mort. Dans ce nombre se trouve aussi bien des lésions unilatérales ou bilatérales évolutives que des stades de primo-infection, et même des formes fibreuses afébriles et des tuberculoses cachectisantes anciennes. Parfois on observe des quotients élevés et même très élevés; certains atteignent 4,66 et même 5,96.

L'analyse des observations ne permet pas de trouver un caractère commun entre les tableaux cliniques; il en est qui sont en période de « primoinfection », d'autres en pleine septicémie tuberculeuse (obs. 10, série 12) qui va les conduire à la mort à brève échéance; d'autres encore présentent des lésions fibreuses denses. D'ailleurs, dans les cas de cette catégorie qui ont été examinés à deux reprises, on peut voir à un court intervalle une modification notable du quotient sans que l'observation signale aucune modification clinique (obs. n° 9, série 13) à huit jours d'intervalle; le quotient, de 5,96 qu'il était,

s'est abaissé à 2,34; l'observation 5, série 13, déjà citée, montre une augmentation du quotient le même jour de 1,54 à 3,04.

On peut donc conclure, d'après ce qui vient d'être dit, que, quoique les oscillations du quotient albumineux dans la tuberculose dépassent les limites de variation à l'état physiologique, la gamme de ces variations est si étendue et si capricieuse qu'elle interdit toute interprétation pronostique judicieuse de ce quotient.

Oudendal (59) a constaté chez les tuberculeux que le taux d'albumine totale reste dans les limites normales (64 à 83 % ; dosage réfractométrique) ; le taux de la globuline est abaissé et oscille entre 36 % et 17 %; ces modifications ne sont pas parallèles à l'état clinique; par contre les variations de l'albumine totales semblent être en rapport avec celui-ci, des taux plus élevés correspondant en général aux formes à pronostic favorable. Des études comparatives avec la vitesse de sédimentation et la viscosité spécifique, cet auteur conclut que c'est cette dernière méthode qui l'emporte de beaucoup sur les autres en tant que son utilisation pour le pronostic; l'étude de la protéinémie ne renseigne pas sur la gravité du processus, car il existe chez le même malade des variations importantes du quotient albumineux, variations dont la cause échappe souvent.

Hantschmann et Steube (40) ont entrepris des études parallèles de la sédimentation et de la protéinémie chez les tuberculeux; ils n'ont pu constater des variations dans le même sens de ces deux réactions : la sédimentation paraît être plus sensible et mieux refléter l'état du sujet; ces auteurs se sont ensuite appliqué à la recherche de la

cause des variations de la réaction de sédimentation et de la protéinémie par l'étude des cas de tuberculoses *compliées*; dans les tuberculoses pulmonaires accompagnées d'autres localisations du bacille de Koch ou d'affection inflammatoire d'autre nature, la vitesse de sédimentation est plus grande que dans les cas purs et protéinémie plus modifiée. Dans les affections hépatiques, circulatoires et endocriniennes, la vitesse de sédimentation est moindre que ne le permet de supposer l'état pulmonaire. Nous reviendrons au chapitre suivant sur ces faits.

Scheurlen (72) étudie le quotient albumineux (réfractoviscosimétrie), la vitesse de sédimentation et la cuti-réaction chez les mêmes malades. Dans l'ensemble, les trois réactions se sont montrées parallèles, en ce sens que dans les cas actifs la vitesse de sédimentation augmente, le quotient albumineux s'abaisse et la cuti-réaction devient plus intense. Mais après un séjour au sanatorium des malades, les trois tests n'ont pas subi de modifications susceptibles d'être érigées en règle.

Wonsowicz (83) a exécuté des mesures parallèles de la vitesse de sédimentation et de l'indice réfractométrique du sérum des tuberculeux. Quoiqu'il existe un certain parallélisme entre ces deux tests et l'état clinique (élévation de l'indice réfractométrique, ralentissement de la sédimentation dans les formes favorables, réactions inverses dans les formes graves ou au moment des poussées évolutives), l'auteur a noté des variations de l'indice réfractométrique de sérum qui n'étaient sous la dépendance d'aucun facteur appréciable.

M. Achard admet, comme nous l'avons vu, les valeurs normales suivantes : albumine totale 7,5 à 8,2 % (valeur

moyenne : 7,85. (E. R. $\pm$ 4,3 %). Globuline 3,0 à 3,7 (E. R. $\pm$ 10 %). Sérine 4,0 à 5,5 % (E. R. $\pm$ 15 %). Quotient albumineux : 1,08 à 1,80 (E. R. $\pm$ 25 %).

Sur 32 cas de tuberculose pulmonaire, l'albumine totale varie de 6,11 à 9,11 %, avec un écart de $\pm$ 19 % par rapport à la valeur moyenne qui est de 7,61 %; dans un cas seulement cité plus haut, (obs. 21), l'albumine totale est abaissée à 5,37 %; il s'agit d'une tuberculose ulcéro-caséuse fébrile avec laryngite et oedème cachectique, la prise du sang ayant été faite trois jours avant la mort. Les taux de sérine s'étagent entre 2,01 % et 5,03 (l'écart de la valeur moyenne : $\pm$ 43 %); les taux de la globuline entre 2,66 % et 5,09 % avec un écart de $\pm$ 34 %. Le quotient albumineux varie entre 0,49 et 1,88 avec un E. R. de $\pm$ 60 %. Les oscillations pathologiques sont donc ici encore d'amplitude plus étendue que les oscillations normales.

MM. Achard, Bariéty et Codounis constatent que le quotient est d'autant « plus abaissé que l'atteinte générale est plus grave, l'élévation des globulines et l'abaissement de la sérine combinant leur effet pour diminuer la valeur du quotient ». Sur 32 malades, ils trouvent quatre fois un quotient normal, dans des formes fibreuses apyrétiques avec un parfait état général; sept fois le quotient est subnormal (1,10 à 1) : c'est le fait de formes ulcéro-caséuses stabilisées; dans 10 cas de formes évolutives sans cachexie, le quotient est nettement abaissé (1 à 0,80); enfin dix fois le quotient est très abaissé : 0,80 à 0,43, toujours chez des sujets arrivés au stade terminal cachectique de la tuberculose. Dans une observation il s'est relevé à la suite d'une poussée évolutive (0,77 puis 1,02).

Or, si nous classons ces faits, d'après le type clinique, en formes fibreuses, ulcéro-caséuses et ulcéro-fibreuses intermédiaires, la schématisation semble moins nette.

Nous trouvons, en effet, 6 tuberculeuses fibreuses (n^{os} 17, 20, 26, 29, 31 et 32), des quotients égaux à 0,94, 0,98, 1,07, 1,09, 1,48 et 1,88; 10 tuberculoses ulcéro-fibreuses peu évolutives (n^{os} 8, 13, 14, 16, 18, 19, 22, 23, 24 et 30) donnent des quotients : 0,75, 0,85, 0,86, 0,91, 0,96, 0,98, 1,02, 1,03, 1,04, 1,26; enfin 12 tuberculoses ulcéro-caséuses évolutives (n^{os} 1 à 5, 7, 10 à 12, 15, 27 et 28) on a : 0,49, 0,65, 0,65, 0,66, 0,67, 0,71, 0,78, 0,80, 0,83, 0,91, 1,07 et 1,09. (Nous avons laissé de côté deux observations difficiles à classer, de même que l'observation 21 et l'observation 9 déjà signalées.)

La comparaison de ces trois catégories montre qu'il existe une zone commune assez étendue qui n'est caractéristique pour aucune d'elles; en effet, les chiffres intermédiaires à 0,91 et 1,09 se rencontrent dans les trois formes, quoique avec une fréquence inégale : quatre fois sur six dans la forme fibreuse, six fois sur dix dans la forme ulcéro-fibreuse peu évolutive, et trois fois sur douze dans la forme ulcéro-caséuse évolutive; dans l'ensemble, treize fois sur vingt-huit, quel que soit le type clinique; par conséquent, dans la moitié des cas on ne peut, en se basant sur le quotient albumineux, différencier les formes cliniques entre elles, ni formuler un pronostic. Parmi les autres observations, 9 sont des tuberculoses ulcéro-caséuses évolutives pour la plupart cachectiques et pour lesquelles le pronostic est évident; 2 sont des formes fibreuses à bon état général, et 3 seulement des formes peu évolutives, justement les plus intéressantes à étudier au point de vue pronostic.

Le tableau suivant résume ces considérations :

		entre 0,91 au-dessous 0,91 et 1,09		au-dessus 1,09
Sur 12 cas de la Forme ulcéro-caséuse		9 cas	3 cas	
— 10 cas — — — — — ulcéro-fibreuse		3 cas	6 cas	1 cas
— 6 cas — — — — — fibreuse		—	4 cas	2 cas
Total : 28		13 cas		

La somme des chiffres comprise entre les deux lignes obliques représente le nombre des cas où la valeur du quotient peut être considérée comme cadrant avec la forme clinique (17 cas); mais dans 13 cas sur 28 on ne peut se prononcer, étant donné que les valeurs de la 2^e colonne ne sont caractéristiques pour aucune des formes.

Il semble donc que l'étude du quotient albumineux n'a pas l'importance clinique que lui assignent MM. Achard, Bariéty et Codounis.

Il faut en outre signaler une divergence entre M. Achard et la plupart des autres auteurs; en effet, ces derniers sont unanimes à constater que la globuline varie, à l'état normal et chez les malades dans des proportions plus étendues que la sérine, tandis que de la lecture de la publication de M. Achard il résulte une conclusion inverse, comme le montrent les chiffres suivants : à l'état normal l'écart relatif de la globuline est de $\pm 10\%$, de la sérine de $\pm 15\%$, chez les malades; écart relatif de la globuline $\pm 32\%$, de la sérine $\pm 43\%$. Dans nos recherches personnelles, nous avons observé le même fait, mais dans les tuberculoses ulcéro-caséuses seulement (9 sérums sur 38).

MM. Gourmont, Gardère et Badinand (19) indiquent pour le sérum normal les valeurs suivantes : albumines totales, 7,66; globuline, 28,7; sérine, 4,79; quotient : 1.60.

Chez 9 tuberculeux pulmonaires ils ont observé une augmentation notable des protéines totales (entre 7,40 et 1,07), une diminution marquée de la sérine (entre 5,69 et 2,79), une grande augmentation des globulines (entre 4,1 et 5,90), et, par conséquent, une diminution considérable du coefficient (entre 0,47 et 1,10).

Mais les auteurs soulignent le fait que les valeurs basses du quotient se rencontrent aussi bien dans les formes graves de la tuberculose que chez des malades en très bon état général; les quotients 0,95 s'observent dans deux cas totalement différents l'un de l'autre par leur allure clinique (tuberculose très discrète chez un sujet valide et tuberculose bilatérale très évolutive); de même un sujet guéri de la tuberculose, ayant pris 28 kg. dans un an, a un quotient égal à 0,84, tandis que dans un cas de tuberculose très évolutive arrivée presque à la phase cachectique, le coefficient est de 0,86; enfin les quotients 0,79 et 0,78 s'observent dans un cas de tuberculose guérie par pneumothorax et dans une forme pneumonique de la maladie.

Les auteurs concluent que des « variations aussi grandes de l'état du sujet et du pronostic réel coïncidant avec des coefficients sensiblement égaux, diminuent de beaucoup la valeur pronostique que l'on peut attacher au dosage des albumines du sérum et au coefficient ». Nous n'avons rien à ajouter à cette conclusion qui est sensiblement la même que nous a suggéré l'analyse critique du travail des auteurs précédents et de nos résultats personnels.

Les auteurs lyonnais ont cherché à déterminer les facteurs qui régissent les modifications de la protéinémie; ni l'alimentation, ni l'état du foie et des reins ne peuvent les expliquer; de même elles ne sont pas liées aux variations des propriétés bactéricides et agglutinantes des sérums.

Dufourt, Robert et Moreau (23) donnent des chiffres à peu près identiques à ceux de MM. Achard, Bariéty et Coudounis; albumine totale, 7,50 %; globuline, 2,50 %; ce dernier chiffre est un peu inférieur à celui des auteurs précédents; aussi le quotient albumineux est-il un peu plus élevé : 1,60 à 2; (E. R. $\pm$ 11 %). Ils considèrent le rapport comme faible quand il est entre 1 et 1,60, et franchement mauvais au-dessous de l'unité.

Dans le matériel d'observation des auteurs lyonnais, le taux d'albumine totale évolue entre 8,90 et 6,20 (val. moyenne : 7,55, E. R. $\pm$ 17 %); c'est-à-dire dans les limites normales, quelle que soit la forme de l'affection. La globuline oscille entre 2,40 et 5,60 (val. moyenne : 4,0, E. R. $\pm$ 40 %), la sérine entre 2,80 et 5,60 (val. moyenne : 4,15, E. R. $\pm$ 32 %), le quotient albumineux entre 0,56 et 2,10 (val. moyenne : 1,33, E. R. $\pm$ 57 %). Chez ces mêmes malades, à quelques mois d'intervalle, on trouve un maximum de variation : de 1,0 pour l'albumine totale (obs. 15), de 0,80 pour la sérine (obs. 4) et de 1,10 pour la globuline (obs. 13); pour le quotient le maximum est de 0,35 (obs. 14 et 18).

Au point de vue clinique, les auteurs divisent leur matériel en trois catégories : 10 malades étaient peu atteints et présentaient des lésions peu ou pas évolutives à tendance fibreuse; le quotient était élevé : entre 1,50 et 2,10. Huit autres malades étaient porteurs de lésions fibro-

caséuses plus ou moins évolutives, mais localisées; sur ce nombre une malade (n° 11) avait un quotient très bas : 0,59 et 0,63, malgré une amélioration considérable de son état général et local; une autre (n° 17) présentait un quotient élevé : 2,04, puis 1,94; les autres s'étagaient entre 1,09 et 1,63.

Le troisième groupe comprend 6 tuberculoses fibro-caséuses évolutives uni ou bilatérales, gravement atteintes; parmi elles, l'une (n° 20), a un quotient de 1,79; une autre un quotient égal à 1,69, puis 1,67; une troisième 1 et 1,02; les trois autres des quotients de 0,60, 0,54, 0,56, 0,87, 0,69, 0,68.

Presque toutes les malades ont été examinées deux fois à des intervalles de deux à cinq mois environ; chez l'une d'elles (obs. 14) l'écart entre les deux quotients était au maximum de 0,35; à une amélioration clinique correspond une élévation du quotient qui passe de 1,25 à 1,60; dans un autre cas (obs. 18), où la différence entre les deux quotients est identique, il s'agit d'une amélioration clinique notable, mais le quotient s'est abaissé : 1,63, puis 1,28. Dans l'ensemble, sur 9 élévations du quotient, 6 répondent à une amélioration clinique, une à une aggravation (obs. 19) et les deux autres ne sont pas précisées. Sur les 11 malades dont le quotient s'est abaissé, les auteurs signalent deux aggravations, 5 améliorations, et dans quatre observations ce détail manque; il semble donc que les variations du quotient ne reflètent pas la marche clinique de l'affection, comme le font d'ailleurs remarquer les auteurs lyonnais eux-mêmes.

En résumé, sur 10 tuberculoses fibreuses, 6 ont un quotient moyen supérieur à 1,80; les 4 autres quotients

s'étagent entre 1,50 et 1,80. Sur 8 tuberculoses de moyenne gravité, 6 quotients sont inférieurs à 1,50 et supérieurs à 1; 1 est supérieur à 1,80; le dernier est inférieur à 0,70; enfin sur 6 tuberculoses graves, 3 seulement ont un quotient au-dessous de 0,80; un est égal à 1 et deux sont supérieurs à 1,60.

		Zone intermédiaire non caractéristique	
Quotient : 0,70		de 0,70 à 1,80	1,80
Formes bénignes	10 cas	4 cas	6 cas
Formes évolutives	8 cas	1 cas	6 cas
Formes graves	6 cas	3 cas	3 cas

(L'écart entre les quotients successifs d'une même malade n'étant pas considérable, nous avons pris la moyenne de ces deux chiffres.)

La somme des chiffres situés entre les deux lignes obliques représente le nombre des cas qui cadrent avec la division clinique. D'autre part, la somme des nombres de la deuxième colonne représente le nombre des cas où le quotient n'est pas caractéristique pour aucune des formes cliniques.

Nous pouvons donc conclure que sur 24 cas, dans 15 seulement le quotient protéinique cadre avec la forme clinique, mais que dans 13 cas il ne permet pas de se prononcer. Les résultats des auteurs lyonnais ne sont donc pas plus encourageants que ceux de MM. Achard, Bariéty et Coudounis et ceux de Courmont et ses élèves.

En ce qui concerne les travaux expérimentaux, M. Courmont et ses élèves sont, à notre connaissance, les

seuls auteurs qui aient étudié la protéinémie dans la tuberculose animale. Nous faisons abstraction du travail de Grawitz, qui sera mentionné au chapitre suivant.

Chez 5 cobayes tuberculeux les auteurs lyonnais ont trouvé une augmentation notable des globulines et d'albumine totale, la sérine restant à un taux normal ou s'abaissant même dans les lésions étendues; il en résulte un abaissement considérable du quotient albumineux, abaissement proportionnel à la gravité de la tuberculose. Il n'en est pas de même chez les chevaux tuberculeux, où les auteurs n'ont pas trouvé de relation entre l'étendue de la tuberculose et le taux du quotient, parfois extrêmement bas, fait dû à une diminution très considérable de la sérine; ils signalent enfin que ces modifications de la protéinémie ne sont nullement spécifiques à la tuberculose, car on les rencontre, quoique avec des variations moindres, chez les chevaux immunisés (sérum antidiphthérique et antitétanique).

VIII. Etude synthétique

Dans les pages qui précèdent nous avons tenté une étude analytique des résultats apportés par les différents auteurs qui se sont intéressés à la question. Nous pouvons comparer maintenant ces données et essayer d'en dégager les enseignements.

Certains faits sont patents : c'est tout d'abord l'abaissement habituel du quotient albumineux dans les tuberculoses ulcéro-caséuses évolutives avec mauvais état général, sans cependant qu'il s'agisse là d'une règle rigoureuse. Les variations observées chez l'individu normal sont à peu près de même ordre que celles que l'on constate au cours de la tuberculose pulmonaire de moyenne gravité, et dans cette dernière affection elles ne sont pas parallèles aux améliorations ni aux aggravations cliniques, de telle sorte que l'on ne peut en tirer aucun argument pour fixer le pronostic évolutif.

De même, les tuberculoses ulcéro-caséuses et fibreuses ne sont nullement caractérisées par un schéma protéinique propre; tout au plus peut-on dire que c'est dans la tuberculose fibreuse que l'on observe les quotients les plus élevés, mais ceux-ci se voient avec une égale fréquence chez l'individu normal; par conséquent, l'étude de la protéinémie n'apporte aucun élément dia-

gnostique dans la détermination des formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire.

Enfin, nous n'avons noté aucune correspondance entre le quotient et les différents facteurs, dont dépend l'état pulmonaire ou général des malades; en particulier aucune variation n'est caractéristique des poussées évolutives, des accès de fièvre, des épisodes pleuraux ou des phases d'amaigrissement.

Aussi la pathogénie des modifications protéiniques reste-t-elle encore bien obscure et a été l'objet de nombreuses hypothèses.

Jadis on admettait que les protéines du sérum sont formées par synthèse aux dépens des substances alimentaires, dans les cellules intestinales, mais il faut remarquer que la pénétration dans la circulation générale de colloïdes à grosse molécule et de provenance étrangère ne peut être admise. On a invoqué aussi la déshydratation de l'organisme tuberculeux par sudation abondante ou diarrhée, mais cette hypothèse est en désaccord avec les données physiologiques qui montrent que ces processus sont dûs à une sécrétion et non à une filtration; d'autre part, Alder a examiné des sérums de grippés après des accès de transpiration et a constaté que le taux d'albumine totale n'est pas augmenté. Enfin, en ce qui concerne la diarrhée, certains malades de Starlinger avaient, malgré la localisation intestinale, des chiffres de protéinémie normaux. Certains auteurs (Bonnamour dans la discussion de la communication de MM. Courmont, Gardère et Badinand) (19) ont tenté un rapprochement entre les modifications de la protéinémie et la perte en albumine causée par l'expectoration albumineuse des tuber-

culeux signalée par le professeur Roger (67); la clinique ne justifie pas cette hypothèse (Courmont, l. c.).

Klinger et Herzfeld (cités par Alder) soutiennent que les albumines du plasma représentent les chaînons intermédiaires d'une série continue de transformations à partir des albumines cellulaires pour aboutir aux polypeptides et aux acides aminés. Ce serait aux dépens des globules blancs que se ferait cette désintégration progressive. Or, dans les expériences de destruction cellulaire par irradiation des ganglions, on n'observe pas d'augmentation de l'albumine totale; de même, après la phase d'hyperleucocytose des maladies infectieuses, il n'y a pas d'hyperalbuminose sérique, pas plus d'ailleurs que dans les autres états leucopéniques. Enfin, il est illogique de considérer comme produits de désassimilation des substances aussi importantes pour l'organisme que les protéines plasmatiques.

Si l'on ne peut admettre une interdépendance dans le sens que nous venons de voir entre ces dernières substances et les globules blancs, le parallélisme parfois observé entre le nombre de ceux-ci et le taux des albumines permet d'envisager pour les deux éléments un lieu d'origine commun : la moelle osseuse. Les réactions de cette dernière aux irritations par différents agents pathogènes, ou par leurs toxines, régleraient, d'après Alder, le taux de la protéinémie; son abaissement dans les cas d'extrême gravité à la période terminale s'expliquerait par la paralysie de la fonction protéogénétique de la moelle osseuse.

Grawitz (32), Heidenhain, Koranyi (cités par Alder), supposent que les modifications de la protéinémie sont en relation étroite avec l'équilibre qui existe entre le sang

et la lymphe, entre lesquels s'établissent des échanges moléculaires continuels. Des travaux expérimentaux montrent que certaines substances peuvent troubler ces derniers et par conséquent modifier la concentration protéinique du sérum; ainsi, d'après Grawitz, l'injection d'extrait de matière tuberculeuse détermine une concentration du sérum, tandis que l'injection de matière cancéreuse provoque une dilution de celui-ci; Alder se rallie à cette hypothèse que confirment, d'après lui, les faits cliniques.

En fin de compte, ce seraient les toxines qui provoqueraient les perturbations de la protéinémie. Il faut rapprocher de cette hypothèse ce que l'on sait des immun-sérums; nous avons déjà signalé les constatations de Courmont sur les modifications du taux des protéines dans les sérums antidiphtériques et antitétaniques. Glässner (cité par Alder) considère l'augmentation de la globuline comme l'une des caractéristiques de l'immunisation; si cette dernière se fait progressivement, la globuline est peu modifiée, ce qui a incité cet auteur à conclure que l'élévation du taux de cette albumine est en relation directe avec la quantité de toxine absorbée.

Expérimentalement on a essayé de déterminer l'organe régulateur de l'équilibre protéinique du sérum. Senchu-Judo (71) injecte du sérum antityphique au lapin et provoque ainsi l'augmentation de la globuline par accentuation du pouvoir protéolytique de muscle; reprenant l'expérience déjà ancienne de Morawitz (55), il injecte, après saignée, le liquide de Ringer et voit le taux de la sérine s'élever par excitation du pouvoir protéolytique du foie. Dans une autre série d'expériences, il établit que l'in-

jection d'*extraits acellulaires* de moelle osseuse, de foie, de rate, de rein et de muscles de lapin est sans influence sur les protéines sériques, tandis que l'injection de percolatures *contenant des cellules* de ces organes a une action différente suivant la nature de l'organe qui a servi à la préparation de la percolature : celles de foie et rein hydrolise la sérine, alors que celles de moelle osseuse, de rate et de muscles agissent sur la globuline seulement. Ces résultats concordent avec ceux de Berger et de Whipple. D'autre part Wallich, par saignée abondante et par intoxication phosphorée, détermine chez le lapin des perturbations importantes du quotient albumineux : une prise de sang abondante a amené, en effet, un abaissement considérable du quotient par augmentation de la globuline et diminution concomitante du sérum qui descend parfois à la moitié de la valeur primitive; l'adjonction d'une parcelle de phosphore blanc à la nourriture de l'animal détermine une baisse simultanée du taux d'albumine totale et des fractions protéiniques, ce fait s'expliquant pour Wallich par une inhibition totale des cellules hépatiques de voie de dégénérescence graisseuse (81).

MM. Lœper et Lemaire (51), enfin, ont étudié le rôle protéocrasique du corps thyroïde par les dosages comparés des protéines du sang artériel et des veines thyroïdiennes; il résulte de ces expériences que le corps thyroïde possède une fonction protéocrasique caractérisée par une surproduction de la sérine aux dépens de la globuline.

Il semble donc que plusieurs viscères entrent en jeu pour conserver au sérum sa constitution protéinique : moelle osseuse, muscles, rate, rein, foie, thyroïde.

Les recherches cliniques confirment cette proposition. En effet, Govaertz (31), à la suite des travaux de Fahr et Volhard, de Munk, d'Epstein, a montré que le rein joue un rôle dans la conservation de l'équilibre protéinique du sérum au cours des néphroses; pour cet auteur, albuminurie serait le phénomène initial résultant d'une altération primitive des capillaires glomérulaires; ceux-ci présenteraient une perméabilité anormalement accrue et laisseraient ainsi filtrer les protéines à poids moléculaire faible, c'est-à-dire la sérine, retenant au contraire les protéines à grosse molécules : la globuline et le fibrinogène.

Abrami et Wallich (1) ont montré que l'insuffisance hépatique est caractérisée par une hyposérinémie monosymptomatique; en effet, pour ces auteurs, le foie, dans la régénération des protéines sanguines, répare d'abord la globuline et beaucoup plus lentement la sérine, surtout lorsqu'il est lésé.

MM. Lœper, Lemaire, Degos et Lesure (51) dosent les albumines dans les tissus du goître; les goîtres colloïdes sont plus riches en albumine totale et en globuline que les goîtres basedowiens, qui sont, au contraire, fortement chargés en sérine. Mais il n'y a pas toujours concordance entre la structure chimique du goître et le syndrome clinique, la fonction protéocrasique du corps thyroïde ne variant pas toujours parallèlement aux variations des autres fonctions de la glande. D'autre part, les mêmes auteurs constatent que chez les hyperthyroïdiens il y a une très forte augmentation de la sérine aux dépens de la globuline, avec élévation parfois considérable du quotient (jusqu'à $Q = 10$); enfin ils mettent en évidence le

parallélisme entre l'amélioration clinique et le relèvement de la globuline, avec, par conséquent, diminution du quotient anormalement augmenté. Nous rapprochons de ces faits les conclusions de Borok, Schubin et Mordvinkina (15) qui étudient la vitesse de sédimentation dans la tuberculose associée à des troubles thyroïdiens et la trouvent diminuée dans les états d'hyperthyroïde, tandis qu'elle est augmentée chez les hypothyroïdiens; aussi les auteurs conseillent de prendre toujours en considération l'état fonctionnel du corps thyroïde quand on étudie la labilité des protéines du sérum.

Les mécanismes régulateurs ainsi mis en évidence sont donc multiples, chacun d'eux devant être invoqués dans certaines conditions bien spéciales; aussi ne peut-on en tirer pour la tuberculose aucun argument, ni constater aucune analogie; nous rappelons le travail de Hantschmann et Steube (40), déjà cité, qui établit que les altérations viscérales survenant au cours de la tuberculose ne modifient pas les constatations générales que permet de faire l'étude de la protéinémie au cours de la tuberculose pulmonaire non compliquée.

Ce que l'on peut dire néanmoins, c'est que cette affection rentre dans le groupe des états caractérisés par une élévation du point iso-électrique du sérum, comme l'ont montré les travaux de Vlès, Coulon (80) et Rossier (68); d'autre part Ambard et Schmid (7) ont prouvé que l'on peut apprécier indirectement les variations de ce point par l'étude de la réserve alcaline. Ceci justifie le rapprochement que nous avons établi entre l'étude de la protéinémie d'une part, et, d'autre part, la mesure de la réserve alcaline du CO_2 alvéolaire et de la vitesse de sédimenta-

tion. Tous ces facteurs subissent en effet, au cours de la tuberculose pulmonaire, les modifications parallèles plus ou moins appréciables, les unes plus nettes, les autres moins affirmées. Tous reflètent les perturbations de l'équilibre protéinique du sérum. On sait combien ce dernier dépend de la fonction hémorespiratoire, si altérée au cours de la tuberculose; il est donc logique de penser que dans le cas qui nous occupe les troubles de cette fonction jouent un rôle capital. C'est là l'hypothèse que nous trouvons la mieux justifiée par les faits.

IX. Conclusions

Arrivé au terme de ce travail, après avoir fait l'exposé de nos recherches personnelles et des auteurs antérieurs, nous pouvons résumer de la façon suivante les enseignements qui se dégagent de l'étude critique des faits observés :

1° Au cours de la tuberculose pulmonaire le taux des albumines totales n'est que peu ou pas modifié, sauf dans les cas exceptionnels;

2° Parmi les albumines du sérum, c'est la globuline qui subit les variations les plus importantes; c'est elle qui constitue l'élément labile des protéines;

3° Aux formes extrêmes, l'ulcéro-caséuse évolutive et fibreuse apyrétique, correspondent des valeurs du quotient albumineux caractéristiques : basses dans le premier cas, élevées dans le second. Pour les valeurs intermédiaires de ce quotient, on trouve pêle-mêle toutes les formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire sans qu'il soit possible d'établir entre elles et par ce moyen une classification;

4° Les variations du quotient, étudiées chez un même sujet sont plus étendues à l'état pathologique qu'à l'état normal, et cependant le fait qu'elles sont dans l'un et l'autre cas très accentuées, ajoute encore à ces difficultés de classification et enlève à l'étude de la protéinémie son intérêt pronostique, d'autant plus que les variations pathologiques ne sont pas parallèles aux variations cliniques;

5° Rapprochée de l'étude du CO₂ alvéolaire et de la vitesse de sédimentation des hématies, l'évaluation de la protéinémie, de technique plus délicate, ne constitue pas un progrès pour le diagnostic des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire et le pronostic évolutif de cette affection.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

BALTHAZARD.

L. BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

..... CHARLETY.

X. Bibliographie

1. ABRAMI et WALLICH. — Modification du sérum dans la cirrhose et inversion du rapport a/g. — Soc. Biol. CL. 27/V 1929, p. 297.
2. ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS. — Variations cycliques des albumines du sérum dans les infections aiguës. — Soc. Biol. 20 juillet 1922; Arch. méd. expér. et anat. path. 1912.
3. ACHARD, GRIGAUT, CODOUNIS, BOUTROUX. — Sur le quotient albumineux du sérum. — Bull. Ac. Méd., t. CI, 11 juin 1929, p. 725.
4. ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS. — L'équilibre protéinique du sérum dans la tuberculose pulmonaire. Sa valeur pronostique. — Comm. à l'Ac. de Méd. 8 octobre 1929. — Presse Méd., 20 nov. 1929.
5. ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS. — Equilibre protéinique dans le sang de la mère et du cordon. — Soc. Biol. 21 décembre 1929.
 - L'influence de l'accouchement sur l'équilibre protéinique du sérum. — Comm. Soc. de Biol. 29 mars 1930.
 - L'équilibre protéinique du sérum dans la tuberculose rénale. — Soc. de Biol. 10 mai 1930.
 - L'équilibre protéinique du sérum dans la méningite tuberculeuse. — Soc. de Biol. 3 et 17 mai 1930.
6. ALDER. — Ztschr. f. Tub., t. XXXI, 1920, f. 1, p. 10-17,
 - et ZARUSKI. — Altération des albumines du sérum et des exsudats dans la T. P. — Schw. med. Woch., n° 31, 30/VII 1925.

7. AMBARD et SCHMIDT. — La réserve alcaline. — Paris, 1928.
8. ARCAND. — Dosage des protéines du sérum par la méthode de Piettre et Vila. — Thèse Paris, 1930 (Jouve, édit.).
— Les protéines des humeurs. — 1 vol. de 145 p. (Le François, Paris).
9. BELTZ et KAUFMANN. — Déterm. du contenu alb. du sérum dans la T. avec l'interféromètre à liquide de Zeiss. — *Ztsch. f. Tub.*, t. XLI, p. 45, 1925.
10. BERNARD (L.), BINET et H.-R. OLIVIER. — Etude du CO₂ alvéolaire dans la T. P. — *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 1927, n° 15, p. 601.
11. BIERRY et VIVARIO. — Dosage des albumines globales du plasma sanguin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 89, p. 13.
12. BIRSCHER. — *Jour. of. Labor. and. cl. Med.*, 1922, n° 7.
13. BRAILSFORD-ROBERSTON. — *Jour. of biol. Chem.*, 11, 1912, 22, 1915.
14. BRIEGER. — Le diagnostic biol. de l'activité de la T. P. par les réactions des albumines du sang. — *Schweiz. Med. Woch.*, n° 33, août 1925.
15. BOROK, SCHUBIN, MORDVINKINA. — La réaction de sédimentation et la réaction de Matefy des tuberculeux en rapport avec l'état fonctionnel du thyroïde. — *Vopr. Touberk.*, 1928, 12, p. 16-20 (Russie). *Ref. Zbl. f. d. Ges. Tub.*, 1929, 31; H. 9/10, p. 599.
16. CHIRAY et DEMANCHE. — *C. r. Soc. Biol.*, 1907, t. LVII, p. 235.
17. CIESZYNSKI. — *Monatsch. f. Kinderheilk*, 22 H 5, *Ref. Zbl.* 18, 145.
18. CORDIER et DELORE. — Sur l'équilibre acide base du sérum chez les tuberculeux pulmonaires. — *Soc. méd. Hôp. de Lyon*, le 8 juin 1926.
19. COURMONT, GARDÈRE et BADINANT. — Valeur du coefficient sérine-globuline dans la tuberculose. — *Soc. méd.*

- Hôp. de Lyon, 18 mars 1930; c. r. in *Lyon Médical*, 4 mai 1930.
- Modification de l'équilibre protéinique chez les hommes et les animaux tuberculeux. — Soc. de Biol. de Lyon, 17 mars 1930.
20. CRISTOL, PUECH, MONNIER. — Dosage comparé des albumines plasmatiques par azoto-métrie et par réfractométrie. — Soc. Sc. méd. Montpellier, juillet 1929.
21. DAUTREBANDE et DAVIES. — La courbe de dissociation du CO₂ dans la tuberculose pulmonaire. — *C. R. Soc. de Biol.*, t. 88, 1923, p. 645.
22. DEUSCH. — La valeur de l'étude colloïdo-chimique du sang pour le pronostic de la tuberculose pulmonaire. — *D. m. W.* n° 6,6 février, 1925, p. 229.
23. DUFOURT, ROBERT et MOREAU. — Les albumines et le quotient albumineux du sérum chez les tuberculeux pulmonaires. — *Presse Méd.*, 1929, n° 50, 21 juin 1930.
24. DUMAS, GARDÈRE et BADINAND. — Les albumines et le quotient albumineux du sérum dans l'hypertension et l'hypotension artérielle. — *Presse Médicale*, 1930, n° 74, p. 1235.
25. DURAND. — *Rif. Med.*, 1922, n° 22. *Ref. Zbl.* 18, 443.
26. FAHR et SWANSON. — *Arch. of. internat. méd.* 38, 1926, cité par Starlinger.
27. FILINSKI. — Augmentation du taux de la globuline dans le sérum comme résultat de l'insuffisance hépatique. — *Presse Méd.*, 18 mars 1922.
28. FRISCH. — *W. Kl. Wchschr.* 14 juin 1928, 41, p. 838-843. , *Ref. Zbl.* 16, 418; 21, 219.
29. GIRARD (R.). — Recherches sur les variations du rapport globuline-sérine du sérum sanguin au cours de quelques états pathologiques. — Thèse Paris, 1924.

[The page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side.]

- *Rev. Franç. de Pédiatrie*, oct. 1928, 4, 576-606.
- Etude sur le taux des protéines du sérum des nourrissons, en particulier des nourrissons eczémateux.
— *Thèse Paris*, 1928.
46. Mme LÉVY. — *Le Nourrisson*, mars 1929, 17, p. 71-76.
47. LINDER-LUNDSGAARD et V. SLYKE. — *Journ. of. exper. med.*, 39, 1924. Cité par Starlinger.
48. LOEPER, FORESTIER et TONNET. — L'hypéralbuminose paradoxale du sang des cancéreux. — *Presse Méd.*, 27 avril 1921.
49. LOEPER. — Globulinémie pendant la crise pneumonique.
— *C. r. Soc. Biol.* 1929, 14 VII, 101, p. 423.
- LOEPER, DE SÈZE et Mlle LEBERT. — La globulinémie à la période critique de la pneumonie. — *Progrès Médical*, 13 juillet 1929.
50. LOEPER, TONNET et Mlle LEBERT. — Augmentation réactive de la sérine du sang dans l'hyperthyroïdisme. — *Progrès Médical*, 29 juin 1929, p. 1109.
51. LOEPER, LEMAIRE, DEGOS, LESURE, TONNET. — Variations de de la composition protéique des goîtres et action de certains thérapeutiques sur l'équil. protéique des thyroïdiens. — *Soc. Biol.*, 19 juillet 1930.
52. MENSJ. — *Pediatrics*, 29 N.-13. Zbl. 17, 45.
53. MERKLEN, Mlle LEBRETON et KAHN. — Un cas de néphrose lipoidique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 février 1929.
54. MICHELIS. — Etude du sang et sa signification pour la clinique de la tuberculose. — *Ztbl. f. die ges. Tub.*, t. XXIII, 1925, p. 241 et 353.
55. MORAWITZ. — *Beiträge fur chem. Physiol. und Pathol.*, 1905, VII, p. 164.
56. NAEGELI. — *Congr. de Médecine*, 1913.
57. NAST. — *Ztschr. f. Kinderhenkunde* 11 H. 2.
58. OLIVIER (H.-R.). — Etudes sur la fonction respiratoire au cours de la tuberculose pulmonaire. — *Thèse de Paris*, 1928.

10. TASSI, V. et M. HENRI. — Les diagnostics biologiques. — Maloine, éd., 1929.
11. — — — Sur la détermination du point iso-électrique dans le Tub. Pulm. par l'examen physico-chimique du sérum. — *Arch. intern. Gén. Méd.* 1928, 11, p. 3429-3564 (Hollande). *Ref. Zbl. f. Tub.* 30, 1928, p. 319.
12. — — — Examen comparatif du sérum des tuberculeux. — *Ibid.* 1928, 11, 1813-1825. *Ref. Zbl. f. Tub.* 30, 1928, p. 322.
13. TASSI V. et M. HENRI. — *Arch. intern. Gén. Méd.* XXXVI, fasc. 13.
14. PÉRON. — *Ztschr. f. Tub.* XXXV, fasc. 3, et *Ztschr. f. physikal. u. diät. Therapie*, 25 H. 12.
15. PIERRE et VIL. — Cites par Achard 3.
16. REISS. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* 1904, 31. *Handb. d. biol. Arbeitsmeth. v. Abderhald.* 1923, Liefg. 106.
17. RICHOU-DE M. et M. et E. LÉVY. — *Bull. Soc. méd. Hyg.*, 18 mars 1929, n. 367-370.
18. ROSEN. — *Deutsch. Klin. Med.* 1917, 121.
19. RONA et KLEINMAN. — *Bioch. Ztschr.* 1923, 140.
20. RONA G.-H. et MUKHLOFF. — *Presse Méd.*, 1910, I, p. 337.
21. ROSEN. — Introduction à l'étude des points iso-électriques. — *Arch. intern. Gén. Méd.* 1928, 11, 1813-1825.
22. RICHOUX. — Détermination néphelométrique du quotient albumine-globuline. — *Bioch. Ztschr.* 1922, 133, p. 370-372.
23. — — — Usage du réfractomètre dans le plasma sérique. — *Bioch. Ztschr.* 1923, 141, p. 176.
24. — — — Usage des précipités du plasma. — *Bioch. Ztschr.* 1923, 141, p. 179.
25. — — — FARR et KENT. — *Ztschr. f. kl. Med.* 96, 1924.
26. — — — Usage du réfractomètre et néphelométrique des protéines du sang. — *Bioch. Ztschr.* 1929, 206, p. 422-224.

70. SALOMON et VALTIS. — Valeur clinique des variations du temps de sédimentation globulaire dans la tuberculose pulmonaire. — *Presse Méd.*, 1925, n° 39, p. 644.
71. SENSCHU JUDO. — Some investigations on the question of the origin of plasma proteins. — *J. of Biochem.* 1929, 11, pp. 47-63. *Ref. Ztrbl. p. Tub.* T. 33, p. 28.
72. SCHEURLIN. — Etude comparative du comportement du quotient S/G du sérum, de la sédimentation des hématies et de la cuti-réaction de v. Pirquet. — *Beitr. Kl. d. Tub.* 1928, 69, p. 59-69.
73. SCHINDERA. — *D. Arch. f. Klin. Med.* 1924, Bd. 144.
74. STARLINGER. — Du comportement des protéines du plasma humain circulantes à l'état normal et pathologique. — *D. m. W.* 1928, p. 731-733.
75. STARLINGER et HARTL. — Etude critique des méthodes de dosages des protéines des sérums sanguins humains. — *Bioch. Ztschr.* 1925, 160, p. 113-154.
76. STARLINGER et WINANDS. — Etude des taux des protéines circulantes au cours des états pathologiques. — *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.* 1928, 60, p. 138-232.
77. STETTNER. — Les protéines sanguines chez l'enfant. — *D. Med. Wchschr.* 9 mars 1928, p. 394-395.
78. SUSSMANN. — Les protéines du sang chez l'enfant. — *D. m. W.* 1928, n° 26, p. 1085. *Arch. f. Kinderheilk.* 1925, 76, p. 172-189. *Monatschr. f. Kinderheilk.* 1926, 34, 114-128.
79. TORBEN-GEILL. — Sur le taux de sérine et de globuline à l'état normal et pathologique. — *Klin. Wchschr.* 29 janvier 1927.
80. VLÈS et DE COULON. — Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique. — *Arch. de Phys. Biol.*, n° 5, mai 1929.
81. WALLICH. — Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme. Recherches sur les albumines du

sérum au cours des cirrhoses du foie. — Thèse Paris, 1930.

82. WHIPPLE, HURWITZ et KERR. — Regeneration of blood serum proteins. — *Amer. Jour. of. Physiol.*, 1918-1919, t. XLVII.

83. WONSOWICZ. — La vitesse de dédimentation et l'indice réfracto-métrique du sérum sanguin dans la tuberculose pulmonaire. — *Rev. de la Tuberc.*, 1928, p. 395.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — Introduction.	11
II. — Historique.	16
III. — Rappel physiologique.	19
IV. — Techniques:	
1. Les méthodes physiques.	26
2. Les méthodes chimiques.	30
V. — Technique employée dans nos recherches personnelles.	32
VI. — Observations et discussion de résultats personnels.	40
VII. — Etude analytique.	50
VIII. — Etude synthétique.	66
IX. — Conclusions.	75
X. — Bibliographie.	77
